

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 515**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 10755503 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2411393**

54 Título: **Derivados de pirimidindiona fusionados como moduladores de TRPA1**

30 Prioridad:

23.03.2009 IN MU06652009

21.04.2009 US 171355 P

23.09.2009 IN MU22112009

23.09.2009 IN MU22122009

15.10.2009 US 251944 P

20.10.2009 US 253263 P

15.12.2009 IN MU28912009

15.12.2009 IN MU28922009

12.01.2010 US 294463 P

01.02.2010 US 300241 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2014

73 Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)

Chemin de Combetta, 5

2300 La Chaux-de-Fonds, CH

72 Inventor/es:

CHAUDHARI, SACHIN SUNDARLAL;

KUMAR, SUKEERTHI;

THOMAS, ABRAHAM;

PATIL, NISHA PARAG;

KADAM, ASHOK BHAUSAHEB;

DESHMUKH, VISHAL GOVINDRAO;

DHONE, SACHIN VASANTRAO;

CHIKHALE, RAJENDRA PRAKASH;

KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA y

MUKHOPADHYAY, INDRANIL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 456 515 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 pirimidindiona fusionados como moduladores de TRPA1

5 **Campo de la técnica**

La presente solicitud de patente se refiere a derivados de pirimidindiona fusionados con actividad del receptor de potencial transitorio ankirina 1 (TRPA1).

10 **Antecedentes de la invención**

Los canales o receptores del receptor de potencial transitorio (TRP) son receptores del dolor. Se han clasificado en siete subfamilias: familias TRPC (canónica), TRPV (vanilloide), TRPM (melastatina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina), TRPA (ankirina, ANKTM1) y TRPN (NOMPC). La familia TRPC puede dividirse en 4 subfamilias (i) TRPC1 (ii) TRPC2 (iii) TRPC3, TRPC6, TRPC7 y (iv) TRPC4, TRPC5 basado en similitudes funcionales de la secuencia.

Actualmente, la familia TRPV tiene 6 miembros. TRPV5 y TRPV6 están más estrechamente relacionados entre sí que con los TRPV1, TRPV2, TRPV3 o TRPV4. El TRPA1 está más estrechamente relacionado con TRPV3, y está más estrechamente 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) son todos los que se predice que tienen seis dominios transmembrana. TRPP1 (PKD1, PC1), PKD-REJ y PKD-1L1 son todos los que se piensa que tienen once dominios transmembrana. El único miembro mamífero de la familia TRPA es ANKTM1.

Se cree que TRPA1 se expresa en neuronas nociceptivas. Las neuronas nociceptivas del sistema nervioso sienten el daño periférico y transmiten las señales de dolor. La TRPA1 es límite de membrana y actúa, lo más probablemente, como un canal de entrada de voltaje heterodimérico. Se cree que tiene una estructura secundaria particular, su N-terminal está alineado con un gran número de repeticiones de ankirina que se cree que forman un edificio a modo de muelle. El TRPA1 es activado por una diversidad de estímulos nocivos, que incluyen bajas temperaturas (se activa a 17 °C), compuestos naturales picantes (p. ej., mostaza, canela y ajo) e irritantes medioambientales (MacPherson LJ et al; *Nature*, 2007, 445; 541-545). Los compuestos nocivos activan los canales iónicos de TRPA1 a través de la modificación covalente de cisteínas para formar aductos enlazados de forma covalente. La variedad de moléculas endógenas producidas durante la inflamación/lesión del tejido se han identificado como activadores patológicos del receptor TRPA1. Estos incluyen peróxido de hidrógeno que es producido debido al estrés oxidativo generado durante la inflamación, alquenaldehído 4-HNE, un producto de peroxidación de lípidos intracelulares y ciclopentenona prostaglandina 15dPGJ2 que es producida a partir de PGD2 durante la inflamación/respuesta alérgica. El TRPA1 se activa también de una manera que depende del receptor mediante la bradicinina (BK) que se libera durante la lesión del tejido en los terminales periféricos

La diferencia entre TRPA1 y otros receptores TRP es que la unión del ligando TRPA1 persiste durante horas debido a que la respuesta fisiológica (p. ej., el dolor) se prolonga enormemente. Consecuentemente, para disociar el electrófilo se precisa un antagonista eficaz.

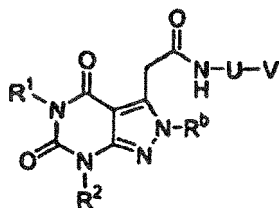
WO 2009/158719, WO 2009/002933, WO 2008/0949099, WO 2007/073505, WO 2004/055054 y WO 2005/089206 describen los canales TRP como las dianas para el tratamiento del dolor y estados asociados.

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

55 **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Id):

60



en donde,

5 R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, sustituidos o no sustituidos, (CR^xR^y)_nOR^x, COR^x, COOR^x, CONR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y, (CH₂)_nCHR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y y (CH₂)_nNHCOR^x;

10 R^b se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, sustituidos o no sustituidos, -(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, -(CH₂)_nNR^xR^y, -(CH₂)_nCHR^xR^y, -(CH₂)_nNR^xR^y, -NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y, -(CH₂)_nNHCOR^x, (CH₂)_nNH(CH₂)_nSO₂R^x y (CH₂)_nNHSO₂R^x;

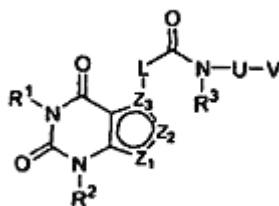
15 U se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclos sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles, 1,2,4-triazol, pirimidina, piridina y piridazina;

20 V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, -NR^xR^y, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, aralquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo sustituidos o no sustituidos, -C(O)OR^x, -OR^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)R^x y -SO₂NR^xR^y; o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, 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, del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo sustituidos o no sustituidos; y

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

Se describen compuestos de fórmula (I):



30 (I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

35 Z₁ es NR^a o CR^a;

Z₂ es NR^b o CR^b;

40 Z₃ es N o C

con tal de que cuando Z₂ sea CR^b entonces tanto Z₁ como Z₃ no son nitrógeno al mismo tiempo;

45 en cada caso, R^a y R^b que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, sustituidos o no sustituidos, -(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, -(CH₂)_nNR^xR^y, -(CH₂)_nCHR^xR^y, -(CH₂)_nNR^xR^y, -NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y, -(CH₂)_nNHCOR^x, -(CH₂)_nNH(CH₂)_nSO₂R^x y (CH₂)_nNHSO₂R^x;

alternativamente, o R^a o R^b está ausente;

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, sustituidos o no sustituidos, (CR^xR^y)_nOR^x, COR^x, COOR^x, CONR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y, (CH₂)_nCHR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y y (CH₂)_nNHCOR^x;

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, sustituidos o no sustituidos;

L es un enlazador 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;

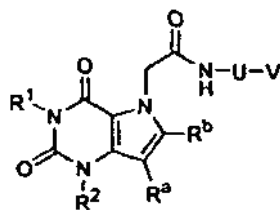
U se selecciona de arilo, sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros, sustituidos o no sustituidos, seleccionados del grupo que consiste en tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol; y heterociclos de seis miembros, sustituidos o no sustituidos, seleccionados del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridazina;

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 heterociclicilalquilo, sustituidos o no sustituidos, -C(O)OR^x, -OR^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)R^x y -SO₂NR^xR^y; o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, 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, del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo, sustituidos o no sustituidos; y

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

Se ha descrito un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

R¹ y R² que pueden ser iguales o diferentes se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, sustituidos o no sustituidos, (CR^xR^y)_nOR^x, COR^x, COOR^x, CONR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y, (CH₂)_nCHR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y y (CH₂)_nNHCOR^x;

U se selecciona de 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; y heterociclos de seis miembros, sustituidos o no sustituidos, seleccionados del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridazina;

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 heterociclicilalquilo, sustituidos o no sustituidos, -C(O)OR^x, OR^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)R^x y -SO₂NR^xR^y; o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, que pueden incluir, opcionalmente, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

en cada caso, R^a y R^b que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno; alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, sustituidos o no sustituidos, -(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, -(CH₂)_nCHR^xR^y, -(CH₂)_nCHR^xR^y, -(CH₂)_nNR^xR^y, -NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y, -(CH₂)_nNHCOR^x, -(CH₂)_nNH(CH₂)_nSO₂R^x y (CH₂)_nNHSO₂R^x;

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;

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

Las realizaciones de más adelante son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

Según otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que R^a es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, bromo), alquilo (por ejemplo, metilo) o alquilaminoalquilo (por ejemplo, dimetilaminometilo o dietilaminometilo).

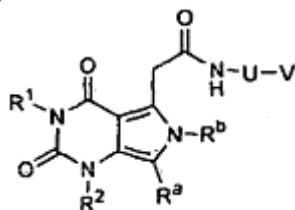
Según una realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que R^b es hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que U es heterociclo, preferiblemente tiazol o isoxazol, sustituido o no sustituido.

Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que V es arilo, preferiblemente fenilo, sustituido o no sustituido. 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), haloalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₃ u OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, haloalcoxi (por ejemplo, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CF₃ u OCH₂CH₂CF₂CF₃), cicloalquilalcoxi (por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi) y arilalcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, trifluorometilbenciloxi).

Se ha descrito un compuesto de fórmula (Ib):



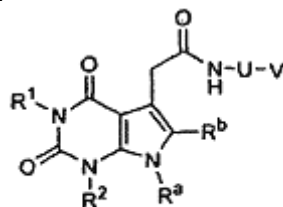
(Ib)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

U, V, R¹, R², R^a y R^b son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Se ha descrito un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

U, V, R¹, R², R^a y R^b son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Las realizaciones de más adelante son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

Se describen compuestos de fórmula (Ic) en los que R^a es hidrógeno o alquilo (por ejemplo, metilo).

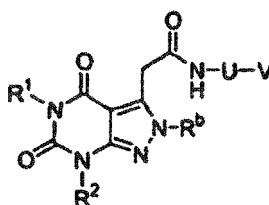
Se describen compuestos de fórmula (Ic) en los que R^b es hidrógeno.

5 Se describen compuestos de fórmula (Ic) en los que R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno o alquilo (por ejemplo, metilo).

Se describen compuestos de fórmula (Ic) en los que U es un heterociclo, preferiblemente tiazol, sustituido o no sustituido.

10 Se describen compuestos de fórmula (Ic) en los que V es arilo, preferiblemente, fenilo, sustituido o no sustituido. 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), haloalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxi (por ejemplo, OCH₂C(CH₃)₃) o haloalcoxi (por ejemplo, OCH₂CF₃).

15 Se ha proporcionado un compuesto de fórmula (Id):



(Id)

20 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

R¹, R², R^b, U y V son como se han definido anteriormente en la presente memoria;

25 Las realizaciones de más adelante son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

30 Según una realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en los que R¹ y R² son alquilo, preferiblemente, metilo.

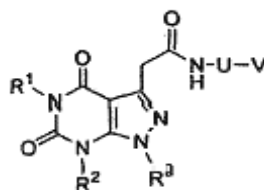
Según otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en los que R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), preferiblemente, metilo.

35 Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en los que "U" es un heterociclo de cinco miembros, preferiblemente, tiazol o isoxazol, sustituido o no sustituido.

40 Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en los que "V" es arilo, preferiblemente fenilo, sustituido o no sustituido. 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, *t*-butilo o *iso*-butilo), haloalquilo (por ejemplo, CF₃) y haloalcoxi (por ejemplo, OCHF₂, OCF₃ u OCH₂CF₃).

45 Según, todavía, otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en los que U y V juntos forman entre sí un sistema de anillos fusionados opcionalmente sustituidos que pueden incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. En esta realización, el sistema de anillos fusionados es benzotiazol y el sustituyente opcional es haloalcoxi (por ejemplo, OCF₃).

Se ha descrito un compuesto de fórmula (Ie):



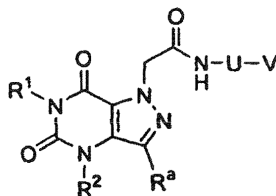
(Ie)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

5 R^1 , R^2 , R^a , U y V son como se ha definido anteriormente en la presente memoria;

Se ha descrito un compuesto de fórmula (If):



(If)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

10

en donde,

R^1 , R^2 , R^a , U y V son como se ha definido anteriormente en la presente memoria;

15 Las realizaciones de más adelante son ilustrativas de la presente invención y no pretenden limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

Se describen compuestos de fórmula (If) en los que R^1 y R^2 son metilo.

20 Se describen compuestos de fórmula (If) en los que R^a es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

Se describen compuestos de fórmula (If) en los que "U" es un heterociclo de cinco miembros, preferiblemente tiazol u oxazol, sustituido o no sustituido.

25 Se describen compuestos de fórmula (If) en los que "V" es arilo, preferiblemente, fenilo, sustituido o no sustituido. En esta realización, uno o más sustituyentes en el fenilo pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), ciano, alquilo, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxi [por ejemplo, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂ u OCH₂C(CH₃)₃], cicloalquilalcoxi (por ejemplo, ciclobutilmetoxi) y haloalcoxi (por ejemplo, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃ o OCH₂CH₂CF₃).

30

Particularmente, se contemplan los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) que poseen IC₅₀ de menos que 250 nM, preferiblemente, menos que 100 nM, más preferiblemente, menos que 50 nM con respecto a la actividad de TRPA1 medida por el método descrito en la presente solicitud de patente.

35 Debe comprenderse que los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros y las sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser contempladas a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente memoria.

40 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 (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable) 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 (tal como un portador soporte o un diluyente) farmacéuticamente aceptable o estar diluidos en un portador, o encerrados dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, saquito, papel u otro recipiente.

45

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son útiles para modular los receptores TRPA1, en donde se cree que la modulación está relacionada con una diversidad de estados de enfermedad.

50

Según otro aspecto, la presente solicitud de patente proporciona además un compuesto para uso en un método de inhibir a los receptores TRPA1 en un paciente que lo necesite mediante la administración al paciente de uno o más compuestos descritos en la presente memoria en la cantidad eficaz para causar la inhibición de tal receptor.

55 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones

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

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 insaturaciones, con uno a ocho átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*ter*-butilo). El término “alquilo C₁₋₆” se refiere a una cadena alquílica que tiene 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se exponga o se cite todo lo contrario, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden tener cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede tener una cadena lineal o ramificada con 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos alqueno descritos en la presente memoria pueden ser de de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “alquino” se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada con al menos un enlace triple carbono-carbono y con 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (siendo preferidos los radicales que tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono), p. ej., etinilo, propinilo y butinilo. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos alquino descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “alcoxi” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena recta o ramificada unido a un átomo de oxígeno que se une a una estructura central. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, *ter*-butoxi, pentoxi, 3-metil-butoxi y similares. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos en la presente memoria pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “haloalquilo” y “haloalcoxi” significa alquilo o alcoxi, como sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde los grupos alquilo y alcoxi son como se ha definido anteriormente. El término “halo” se usa en la presente memoria de forma intercambiable significando el término “halógeno” F, Cl, Br o I. Ejemplos de “haloalquilo” incluyen pero no se limitan a trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. Ejemplos de “haloalcoxi” incluyen pero no se limitan a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 1-bromoetoxi y similares. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos “haloalquilo” y “haloalcoxi” descritos en la presente memoria pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “cicloalquilo” indica un sistema de anillos no aromáticos, mono o multicíclico, de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen pero no se limitan a los grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, p. ej., espiro(4,4)non-2-ilo. A menos que se exponga o cite 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 directamente unido a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo. A menos que se exponga o cite 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 donde “alcoxi” y “cicloalquilo” son como se han definido anteriormente (bien en el aspecto más amplio o en un aspecto preferido). Ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, 1- ó 2-ciclopropilmetoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopropilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopropilbutoxi, ciclobutilmetoxi, 1- ó 2- ciclobutilmetoxi, 1-, 2- ó 3- ciclobutilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclobutilbutoxi, ciclopentilmetoxi, 1- ó 2-ciclopentilmetoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopentilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopentilbutoxi, ciclohexilmetoxi, 1- ó 2-ciclohexilmetoxi y 1-, 2- ó 3-ciclohexilpropoxi. Preferiblemente, el “cicloalquilalcoxi” es cicloalquilo (C₃₋₆)-alcoxi (C₁₋₆). A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalcoxi descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “cicloalqueno” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos cicloalqueno 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 donde tales

anillos pueden estar fusionados. Si los anillos están fusionados, uno de los anillos puede estar completamente insaturado y el anillo o anillos fusionados pueden estar completamente saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados. El término "fusionado" significa que un segundo anillo está presente (es decir, unidos o formando parte) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" abarca radicales aromáticos tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. A menos que se exponga o cite 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 directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. A menos que se exponga o cite 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 anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, puenteados o en espiral y átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical del anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical anillo puede estar parcialmente o completamente saturados (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen pero no se limitan a azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, 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, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El radical de anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heterociclicilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como el definido anteriormente. El radical anillo heterociclicilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos heterociclicilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heterociclicilalquilo" se refiere a un radical anillo heterocíclico directamente unido a un grupo alquilo. El radical heterociclicilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos heterociclicilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o cite al contrario, todos los grupos heteroarilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo directamente unido a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o cite lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido" como se usa en la presente memoria se refiere a una sustitución con una cualquiera o más o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (= O), tio (= S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno 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 heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(= \text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, en donde R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,

alquenilo sustituido o no sustituido, alquiniolo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterociclialquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

El término “tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o enfermedad incluye; (a) impedir o retrasar la caso de síntomas clínicos del estado, trastorno o enfermedad que se desarrolla en un paciente que puede estar aquejado de o predispuesto al estado, trastorno o enfermedad pero que todavía no experimenta ni presenta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o enfermedad; (b) inhibir el estado, trastorno o enfermedad, es decir, detener o disminuir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; o (c) atenuar la enfermedad, es decir, dar lugar a una regresión del estado, trastorno o enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término “paciente” incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tal como animales domésticos (p. ej., mascotas domésticas que incluyen gatos y perros) y animales no domésticos (tal como los que viven en libertad).

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar un estado, trastorno o enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, y de la edad, del peso, de la condición física y del grado de reacción del paciente que ha de ser tratado.

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

Ciertos compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) pueden existir en formas estereoisómeras (p. ej., diastereómeros y enantiómeros). Las diversas formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención pueden ser separados unos de otros por métodos conocidos en la técnica o un determinado isómero puede ser obtenido por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan formas tautómeras y mezclas de los compuestos descritos en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica de la presente solicitud de patente incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye el compuesto o los compuestos descritos en la presente memoria en una cantidad suficiente para inhibir TRPA1 en un paciente (p. ej., un ser humano). La actividad inhibitoria de los compuestos que caen dentro de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) pueden ser medidas mediante un ensayo proporcionado más adelante.

El compuesto de la presente invención puede asociarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o un diluyente) o estar diluido en un portador, o encerrado dentro de un soporte que puede estar en forma de cápsula, saquito, papel u otro recipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo puede ser mezclado con un portador, o diluido por un portador, o encerrado dentro de un portador, que puede estar en forma de una ampolla, cápsula, saquito, papel u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúe como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede ser adsorbido sobre un recipiente sólido granulado, por ejemplo, en un saquito.

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

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administrados para tratar cualquier trastorno, estado, o enfermedad tratable mediante la inhibición de TRPA1. Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades, estados y trastornos mediados o asociados con la actividad de los receptores TRPA1: dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor pos-operatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia posherpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, dolor posterior a un accidente

cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno por reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, eczema, emesis, úlcera de estómago y duodeno y prurito. La conexión entre el efecto terapéutico y la inhibición del TRPA1 se ilustra, por ejemplo, en Story GM et al, *Cell*, **2003**, 112, 819-829; McMahon SB y Wood JN, *Cell*, **2006**, 124, 1123-1125; Voorhoeve PM et al., *Cell*, **2006**, 124, 1169-1181; Wissenbach U, Niemeyer BA y Flockerzi V, *Biology of the Cell*, **2004**, 96, 47-54; Dayne YO, Albert YH & Michael X, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **2007**, 11(3), 391-401 y las referencias citadas en la presente memoria.

El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras el dolor agudo es normalmente auto-limitante, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede llevar 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 & F. Plum (redactores), 20^a ed., **1996**, 100-107).

La sensación de dolor puede desencadenarse por cualquier número de estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a este estímulo perjudicial se denominan "nocirreceptores". Los nocirreceptores son neuronas aferentes sensoriales primarias (fibras C y A δ) que se activan por una amplia variedad de estímulos nocivos incluidas las modalidades químicas, mecánicas, térmicas y de protones (pH<6). Los nocirreceptores son los nervios que sienten y responden a las partes del cuerpo que sufren algún daño. Señalizan la irritación del tejido, el daño inminente, o la lesión real. Cuando se activan, transmiten señales de dolor (por los nervios periféricos así como por la médula espinal) al cerebro.

El dolor crónico puede clasificarse como nociceptivo o como neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesión del tejido y dolor inflamatorio tal como el asociado con la artritis. El dolor neuropático es causado por daño en los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico o central y es mantenido por un proceso somatosensorial aberrante. El dolor está típicamente bien localizado, constante y a menudo con una cualidad de molestia o pulsante. El dolor visceral es el subtipo de dolor nociceptivo que afecta a los órganos internos. Tiende a ser episódico y muy mal localizado. El dolor nociceptivo tiene normalmente un tiempo limitado, lo que quiere decir que cuando el tejido dañado cicatriza, el dolor normalmente desaparece (la artritis es una notable excepción en la que el tiempo no está limitado).

Métodos generales de preparación

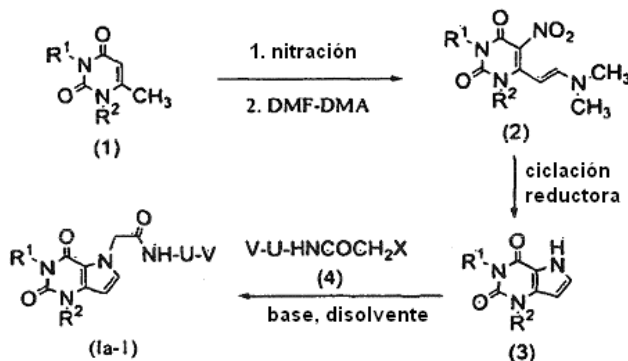
Los compuestos descritos en la presente memoria, incluidos los compuestos de fórmula general (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) y ejemplos específicos, pueden ser preparados por técnicas conocidas por alguien de la técnica, por ejemplo, a través del esquema de reacción representado en los Esquemas 1-12.

Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc., específicos, se comprenderá que pueden usarse otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, etc., adecuados y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las modificaciones a las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de las mismas se contemplan como parte de la presente invención. Los compuestos obtenidos usando el esquema general de reacción pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden ser purificados por cualquiera de los métodos de purificación de compuestos orgánicos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía de columna sobre gel de sílice o alúmina usando diferentes disolventes en proporciones adecuadas. Todos los estereoisómeros posibles se contemplan dentro del alcance de esta invención.

En el Esquema 1 se representa un enfoque para la síntesis de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida de fórmula general (Ia-I) donde R¹, R², U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. El derivado de uracilo sustituido de partida de fórmula (1), en donde R¹ y R² are alquilo (p. ej., metilo, etilo) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por reacción de 1,3-dialquilurea y anhídrido acético o por condensación de urea monosustituida y acetoacetato de etilo según métodos conocidos en la técnica (Egg, H. et al. *Synthesis*, **1982**, 1071-1073; Senda S. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 6, 404-408). El nitroderivado de fórmula general (2) puede ser preparado por nitración de derivado de uracilo de fórmula (1) usando una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico fumante seguido por condensación con DMF-dimetilacetil en un disolvente adecuado (p. ej., DMF, THF). La ciclación reductora del compuesto de fórmula (2) usando 10% de Pd-C en atmósfera de hidrógeno en un disolvente adecuado (p. ej., EtOH, MeOH) da el compuesto de fórmula general (3). La alquilación del compuesto de fórmula (3) usando un electrófilo apropiado de fórmula general (4) [preparado a partir de haloacetilo y una amina sustituida apropiada como se describe en Ohkubo M. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43(9), 1497-1504] en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH, K₂CO₃) da el compuesto de fórmula general (Ia-1).

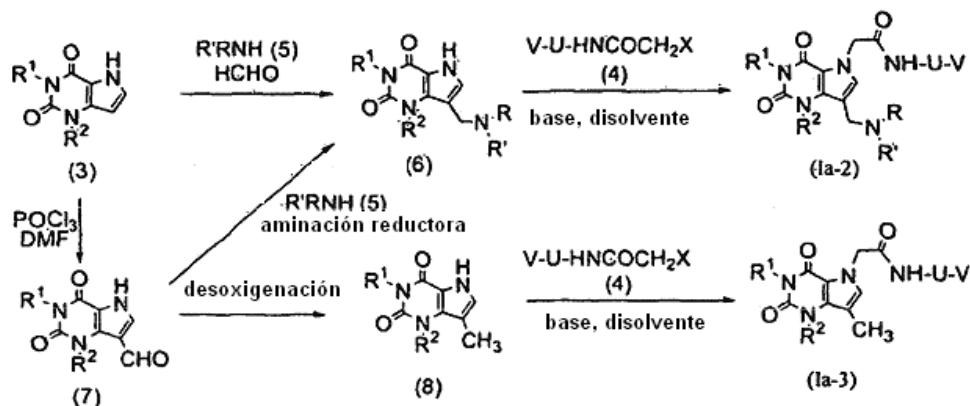
65

Esquema 1



En el Esquema 2 se representa un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (1a-2), donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. Los compuestos de fórmula general (3) son transformados en un compuesto de fórmula (6) usando una amina adecuada de fórmula (5) [en donde R y R' son alquilo (p. ej., metilo, etilo)] y formaldehído como lo descrito por Tsupak, E. B. et al., en *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1994, 30(9), 1077-1082. Alternativamente, el intermedio (6) puede ser preparado por formilación del compuesto de fórmula (3) usando mezcla de oxiclóruo de fósforo y dimetilformamida para dar el compuesto de fórmula (7) seguido por aminación reductora del grupo formilo usando una amina adecuada de fórmula (5). La alquilación de compuesto de fórmula (6) usando un electrófilo apropiado de fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH, K_2CO_3) da compuestos de fórmula general (1a-2).

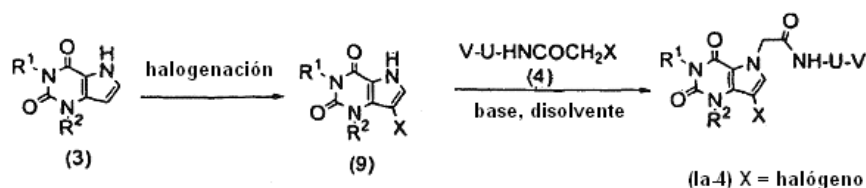
Esquema 2



En el Esquema 2 se representa también un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (1a-3), donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. La desoxigenación del formilpirrol de fórmula (7) con un sistema reductor adecuado (p. ej., trietilsilano/ácido trifluoroacético) da metilpirrol de fórmula (8). La alquilación del compuesto de fórmula (8) usando un electrófilo apropiado de fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH, K_2CO_3) da compuestos de fórmula general (1a-3).

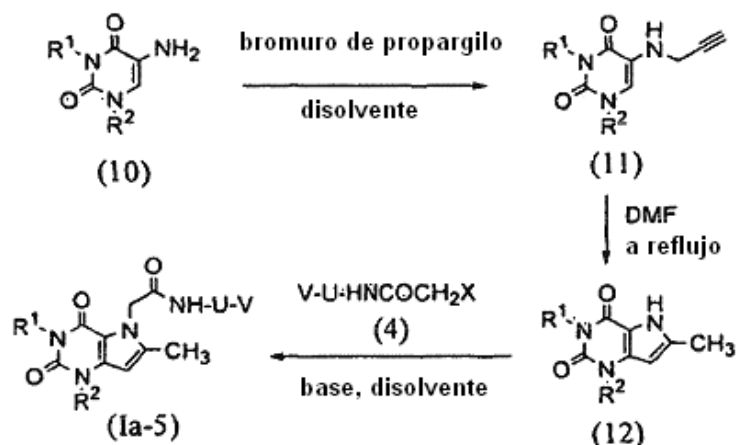
En el Esquema 3 se representa, también, un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (1a-4) donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. La halogenación del compuesto de fórmula (3) con un agente halogenante adecuado (p. ej., N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo) da el compuesto halogenado correspondiente de fórmula (9). La alquilación de compuesto de fórmula (9) usando un electrófilo apropiado de fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (p. ej., NaH, K_2CO_3) da compuestos de fórmula general (1a-4).

Esquema 3



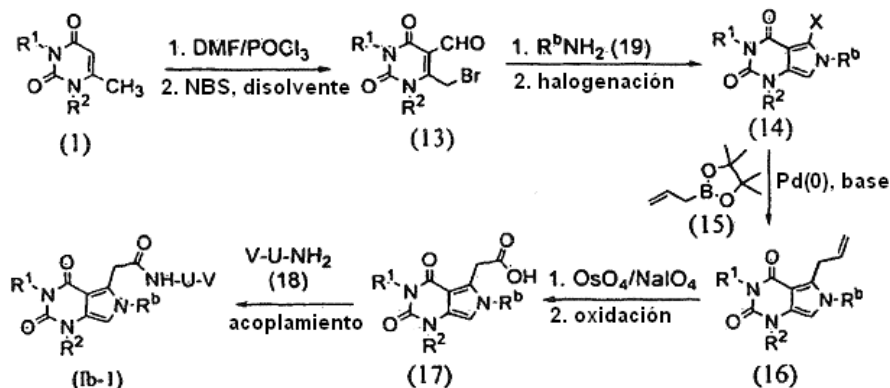
En el Esquema 4 se representa, también, un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ia-5), donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. La 1,3,6-trimetil-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona de fórmula (12) puede ser preparada por reacción de 5-amino-1,3-dimetiluracilo de fórmula (10) con bromuro de propargilo en un disolvente adecuado tal como MeOH seguido de ciclación del intermedio (11) a elevada temperatura como se describe en Townsend, L. B. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **1975**, 12, 711-716 y Kawahara, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33(11); 4740-4748. La alquilación del compuesto de fórmula (12) con un electrófilo apropiado de fórmula general (4) da compuestos de fórmula general (Ia-5).

Esquema 4



En el Esquema 5 se representa un enfoque general para la síntesis de 2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)acetamida de fórmula general (Ib-1) donde R^1 , R^2 , R^b , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. El derivado formilo de fórmula (13) puede ser preparado por formilación del derivado de uracilo de fórmula (1) [Senda, S. et al., *Yakugaku Zasshi*, **1971**, 91, 1372] seguido de bromación del derivado de formilo así formado. La ciclación del derivado de formilo de fórmula (13) [como se describe en Senda, S. et al., *Synthesis*, **1978**, 463-465] con la amina de la fórmula (19) en un disolvente adecuado (p. ej., EtOAc) seguido de halogenación usando un reactivo halogenante adecuado (p. ej., N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, Br_2 en ácido acético) da el halopirrol de fórmula general (14). El halopirrol de fórmula (14) en reacción con el éster pinacol del ácido alquilbórico de la fórmula (15) en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis-(trifenilfosfin)paladio, o tetrakis-(trifenilfosfin) paladio(0) da alquilpirrol de la fórmula (16) [el procedimiento es similar al Acoplamiento Suzuki-Miyaura descrito por Kotha, et al., *Synlett*, **2005**, 12, 1877-1890]. La transformación de alquilpirrol de la fórmula (16) en el aldehído correspondiente puede ser realizada por métodos conocidos en la técnica [p. ej., Postema, M. H. D. et al., en *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4748-4754]. La oxidación adicional del aldehído así formado puede llevarse a cabo por los métodos de oxidación bien conocidos en la bibliografía para dar el ácido carboxílico correspondiente de fórmula general (17). El acoplamiento del ácido carboxílico (17) con aminas apropiadas de la fórmula (18) usando un método estándar de acoplamiento de amida da compuestos de la fórmula general (Ib-1).

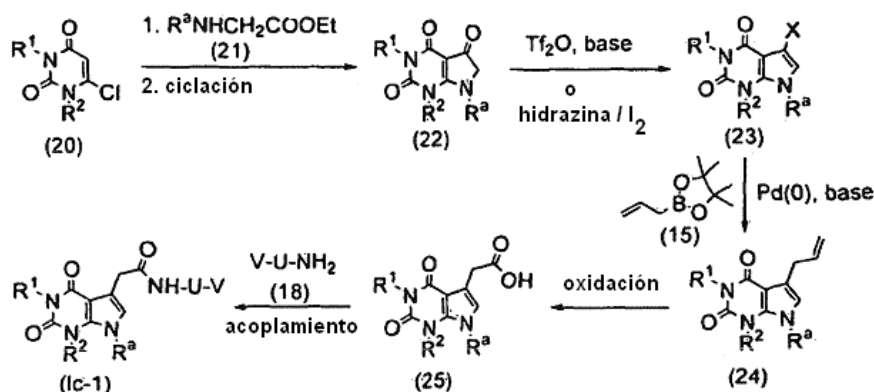
Esquema 5



En el Esquema 6 se representa un enfoque general para la síntesis de 2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida de la fórmula general (Ic-1) donde R^a es un grupo alquilo, R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente. La reacción del derivado 6-clorouracilo de la fórmula (20) con un aminoéster de fórmula (21) seguido de ciclación da la pirrolidinona de fórmula (22) [procedimiento similar descrito por Edstrom, E. D. et al., *J.*

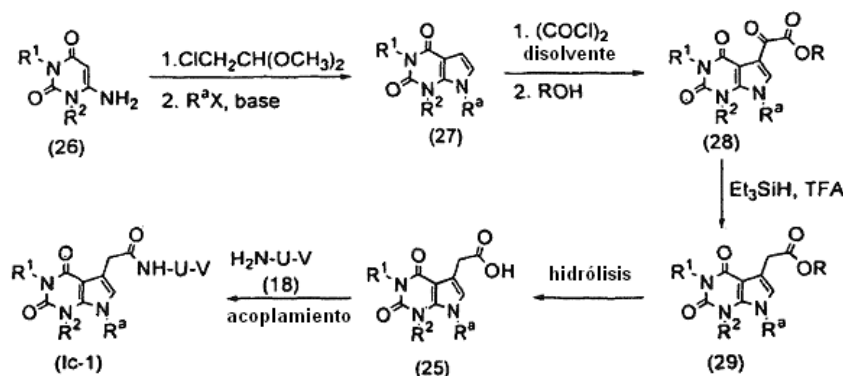
Org. Chem., **1995**, 60, 5069-5076]. La pirrolidinona de fórmula (22) puede ser transformada en halopirrol de fórmula (23) (en donde X es halógeno) usando anhídrido triflico o hidrazina seguido de yodo. El halopirrol de fórmula (23) en reacción con éster pinacol de ácido alquilbórico de la fórmula (15) en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio o tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) da alquilpirrol de fórmula (24). La transformación de alilpirrol de fórmula (24) en el correspondiente aldehído seguido de posterior oxidación del aldehído así formado puede llevarse a cabo por métodos de oxidación bien conocidos en la bibliografía para dar el correspondiente ácido carboxílico de fórmula general (25). El acoplamiento de ácido carboxílico de fórmula (25) con aminas apropiadas de fórmula (18) usando un método estándar de acoplamiento de amida da compuestos de fórmula general (Ic-1).

Esquema 6



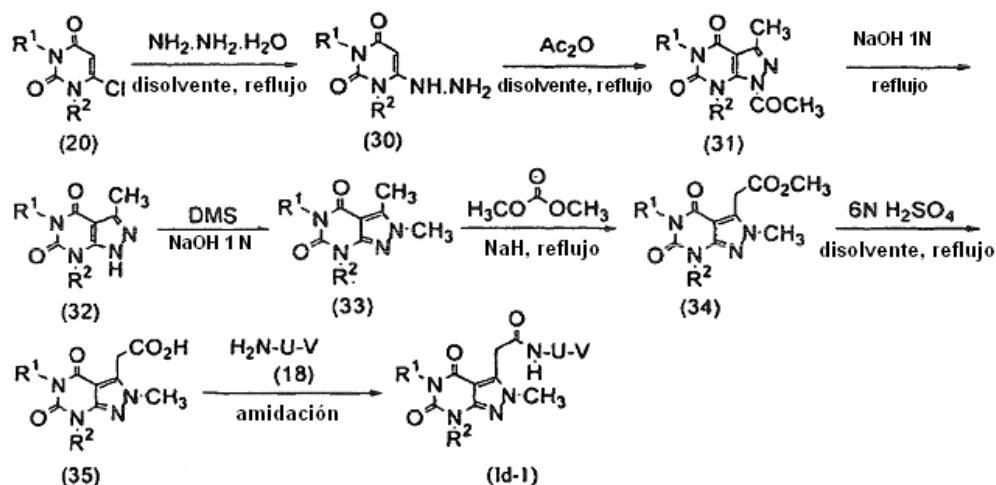
En el Esquema 7 se describe un enfoque alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ic-1). La reacción del derivado 6-aminouracilo comercialmente disponible de fórmula (26) con cloroacetaldehído dimetilacetil da un derivado pirrol (como lo descrito por Noell, C. W. et al., *J. Het. Chem.*, **1964**, 34-41) que después de la alquilación con reactivo alquilante apropiado (R^aX) da el compuesto de fórmula (27). El compuesto de fórmula (27) puede ser transformado en un α -cetoéster de fórmula general (28) usando cloruro de oxalilo seguido de reacción del cloruro de ácido así formado con disolvente protónico anhidro (p. ej., metanol, etanol, *ter*-butanol). La desoxigenación de un α -cetoéster de fórmula general (28) con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético da éster de fórmula general (29) [procedimiento similar descrito por Han, Q. et al., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4398-4415]. La hidrólisis ácida del éster de fórmula (29) da el correspondiente ácido carboxílico de fórmula (25). El acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula (25) con aminas apropiadas de fórmula (18) usando un método estándar de acoplamiento de amida da los compuestos de fórmula general (Ic-1).

Esquema 7



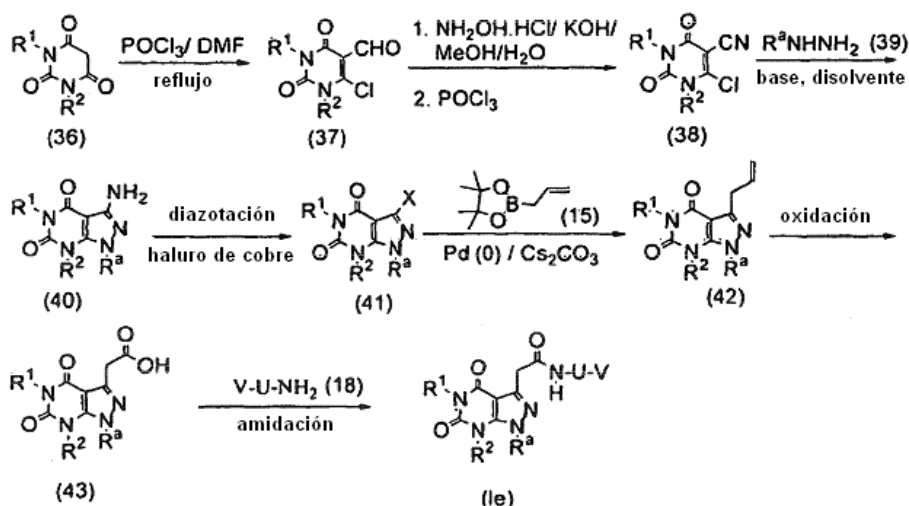
En el Esquema 8 se representa un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (Id-1), donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. La síntesis empieza a partir del conocido 6-hidrazino-1,3-dimetiluracilo (30) que se prepara fácilmente mediante desplazamiento de halógeno de 6-cloro-1,3-dialquiluracilo de fórmula (20) con hidrato de hidrazina según el conocido procedimiento. La ciclación del compuesto de fórmula (30) con anhídrido acético dio el pirazol de la fórmula (31). La desacetilación seguida de N-alquilación selectiva de pirazol (31) con sulfato de dimetilo proporcionó los compuestos de la fórmula (33) (Pfleiderer, W. et al., *Justus Liebigs Ann Chem.* **1958**, 615, 42-47). La reacción del compuesto de fórmula (33) con carbonato de dimetilo en presencia de una base fuerte (p. ej., NaH) en condiciones de reflujo da un éster de la fórmula (34). La hidrólisis del éster (34) con ácido en medio acuoso proporcionó el deseado ácido pirazolo[3,4-d]pirimidinon-acético de la fórmula (35). El acoplamiento del compuesto de fórmula (35) con las respectivas aminas de fórmula (18) usando un método estándar de acoplamiento de amida da compuestos de fórmula general (Id-1).

Esquema 8



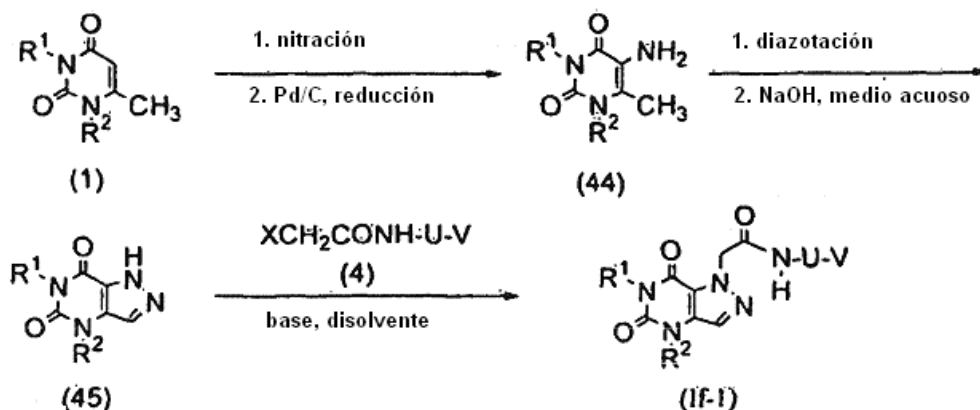
En el Esquema 9 se representa, también, un enfoque de la síntesis de compuestos de fórmula general (Ie) donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. La síntesis comienza a partir del fácilmente disponible ácido 1,3-dialquilbarbitúrico de la fórmula (36). El conocido 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo de fórmula (37) en donde R^1 y R^2 son metilo se prepara según un procedimiento del que se informa (Singh, J. S. et al., *Synthesis*, **1988**, 342-344). La reacción de 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo (37) con hidroxilamina en metanol seguido de deshidratación con oxiclورو de fósforo da 6-cloro-5-ciano-1,3-dimetiluracilo de fórmula (38). La ciclación de compuestos de fórmula (38) con alquil-hidrazina de fórmula (39) en presencia de una base adecuada proporcionó aminopirazol de fórmula (40). El aminopirazol (40) en la diazotización seguido de sustitución de haluro con haluro de cobre (tal como bromuro de cobre o yoduro de cobre) da un derivado haluro de fórmula (41) (en donde X es halógeno). La reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de haluro de arilo de fórmula (41) con éster pinacol del ácido alilbórico de fórmula (15) como lo descrito por Kotha et al., *Synlett*, **2005**, 12, 1877-1890) da alilpirazol de fórmula (42). Éste puede ser transformado en ácido pirazolo[3,4-d]pirimidinilacético de fórmula (43) por métodos de desdoblamiento oxidativo bien conocidos en la bibliografía. El acoplamiento de ácido carboxílico de fórmula (43) con respectivas aminas de fórmula (18) usando un método estándar de acoplamiento de amidas puede dar compuestos de fórmula general (Ie).

Esquema 9



En el Esquema 10 se representa un enfoque para la síntesis de compuestos de fórmula general (If-1) donde R^1 , R^2 , U y V son como las definidas anteriormente en la presente memoria. El enfoque descrito es similar al descrito por Papesch, P. et al., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 199-203. El compuesto de fórmula (44) se preparó por nitración de pirimidin-2,4(1H,3H)-diona de fórmula (1) seguido de reducción (Egg, H. et al., *Synthesis*, **1982**, 12, 1071-1073). El compuesto de fórmula (44) fue transformado en el compuesto de fórmula (45) por diazotización seguido de ciclación *in situ* con una base (p. ej., NaOH). El compuesto de fórmula (45) en la alquilación con una 2-halo-acetamida adecuada de fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (p. ej., CS_2CO_3 , NaH, etc.) y un disolvente adecuado (p. ej., DMF, THF, DMSO, etc.) da el compuesto de fórmula general (If-1).

Esquema 10



5

Las 2-haloacetamidas de fórmula (53) (en donde R^z se selecciona de alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloalcoxi y arilalcoxi, y "p" se selecciona de 0 a 5) requeridas para la síntesis del compuesto de la presente invención pueden ser preparadas según métodos conocidos por el experto en la técnica (Carroll, L. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3722-3725; Ohkubo, M. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43(9), 1497-1504). Así, la acilación de un arilo, heteroarilo o arilalquilamina con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina da bromoacetamida *N*-sustituída de fórmula general (53) (Esquema 11).

10

15

20

25

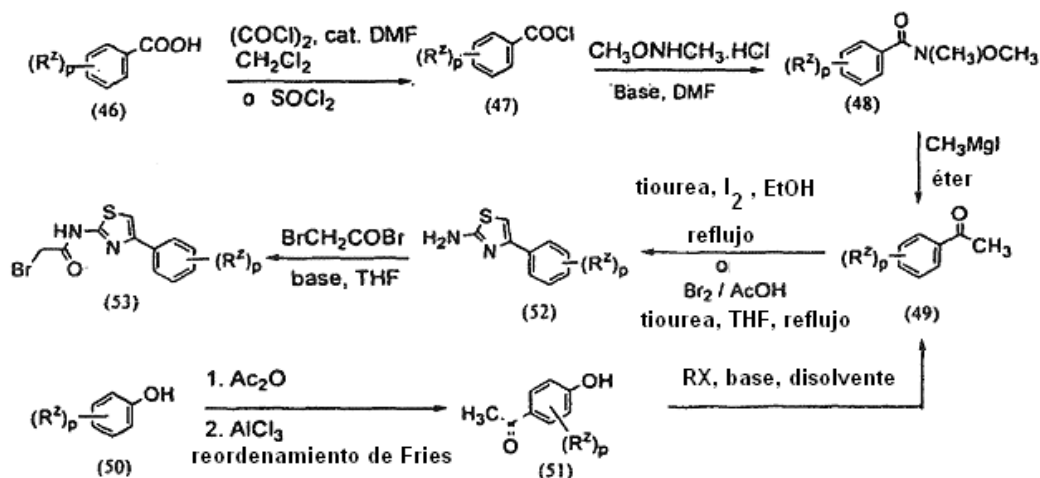
Algunos derivados de anilina, ariloalquilaminas y 2-amino-4-arilotiazoles (52) estaban disponibles comercialmente. Muchos de los ariloaminotiazoles disustituídos y trisustituídos se prepararon a partir de ariloalquilcetonas apropiadas. Las ariloalquilcetonas no disponibles comercialmente se prepararon a partir de ácidos benzoicos correspondientes como se muestra en el Esquema 11. El ácido benzoico sustituido de fórmula (46) era transformado en la correspondiente acetofenona en tres etapas como se muestra en el Esquema 11. Así, el ácido (46) era transformado en el correspondiente cloruro de ácido (47) usando cloruro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en diclorometano seco. Alternativamente, esta transformación puede llevarse a cabo usando cloruro de tionilo en exceso. El cloruro de ácido (47) era transformado en la correspondiente amida de Weinreb (48) tratando con hidrócloruro de *N,O*-dimetil-hidroxiilamina en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La adición de yoduro de metilmagnesio a la amida de Weinreb (48) da derivado de acetofenona de fórmula (49). Además, se prepararon ariloalquilcetonas no disponibles comercialmente a partir de fenol mono- o di-sustituído (50) como se representa en el Esquema 11. Así, la acetilación de fenol (50) con anhídrido acético seguido por reordenamiento de Fries del éster formado en presencia de un ácido Lewis (p. ej., AlCl_3) da la hidroxiacetofenona correspondiente de fórmula general (51). La alquilación de hidroxiacetofenona de fórmula general (51) con un haluro de alquilo adecuado en una base adecuada (p. ej., NaH , Cs_2CO_3) y disolvente adecuado (p. ej., DMSO, THF, DMF) da el derivado de acetofenona de fórmula general (49).

30

35

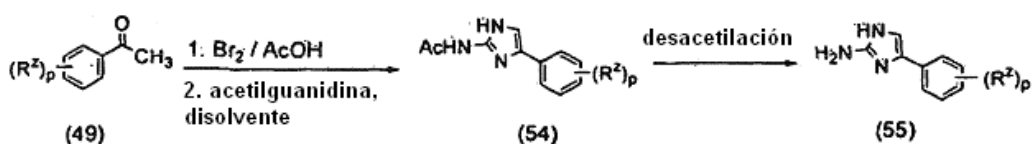
La ariloalquilcetona de la fórmula (49) es transformada en 2-aminotiazol de la fórmula (52) en una etapa por su reacción con tiourea en presencia de yodo en etanol. Esta transformación es similar a la descrita por Carroll, K. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 3722; y Naik, S. J.; Halkar, U. P., *ARKIVOC*, **2005**, xiii, 141-149. Alternativamente, pueden ser preparados 2-aminotiazoles de la fórmula (52) por la reacción de compuestos de fórmula (49) con bromo en ácido acético para dar el intermedio alfa-halo, que en reacción con tiourea en THF en condiciones de reflujo da compuestos de la fórmula (52). El compuesto de la fórmula (52) se transforma en 2-bromo-*N*-tiazolilacetamida de la fórmula (53) por acilación con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base adecuada (p. ej., piridina o trietilamina) y en un disolvente adecuado (p. ej., THF, DMF).

Esquema 11



Las 5-arilo-1H-imidazol-2-aminas de la fórmula (55) se prepararon como se muestra en el Esquema 12. La reacción de las acetofenonas de la fórmula (49) (en donde R² y "p" son como las definidas anteriormente en el Esquema 11) con bromo en ácido acético da el intermedio alfa-bromo, el cual en reacción con acetilguanidina en acetonitrilo en condiciones de reflujo da los compuestos de fórmula (54). La desacetilación de (54) en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado usando un disolvente adecuado proporcionó la 5-arilo-1H-imidazol-2-amina deseada de la fórmula (55) (Este procedimiento es similar al informado por Thomas, L. et al., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7299-7305).

Esquema 12



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

EXPERIMENTAL

A menos que se indique lo contrario, los cálculos incluyen la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y la acuosa indicado entre paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato sódico, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye purificación mediante técnicas cromatográficas sobre gel de sílice, generalmente usando mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil. El uso de un sistema eluyente diferente se indica entre paréntesis. En el texto se usan las siguientes "abreviaturas": DMSO-d₆: Hexadeuterodimetilsulfóxido; DMF: N,N-dimetilformamida, M.P.: temperatura de fusión; J: constante de Acoplamiento en unidades de Hz; RT o rt: temperatura ambiente (22-26 °C). Aq.: medio acuoso; AcOEt: acetato de etilo; equiv. o eq.: equivalentes.

Intermedio 1

1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



Etapa 1 1,3,6-trimetil-5-nitrouracilo: una mezcla de H₂SO₄ concentrado (7,0 ml) y HNO₃ fumante(7,0 ml) se enfrió a 0-5 °C y a la mezcla de reacción se añadió gradualmente 1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,5 g, 22,702 mmol). Después de agitar durante 2 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se repartió entre

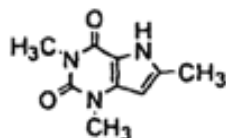
acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para dar 1,30 g de producto en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,38 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), APCI-MS (*m/z*) 198,30 (M-H).

Etapa 2 1,3-dimetil-6-[2-(dimetilamino)vinil]-5-nitrouracilo: A una solución del Intermedio de la Etapa 1, 1,3,6-trimetil-5-nitrouracilo (0,60 g, 3,012 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (5,0 ml) seca, se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (0,53 g, 4,447 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este período de tiempo, a la mezcla de reacción se añadió éter dietílico y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para dar 0,45 g de producto en forma de un sólido de color parduzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,98 (s, 6 H), 3,16 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 4,78 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 255,11 (M+H)⁺.

Etapa 3 1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona: A una solución del Intermedio de la Etapa 2 (0,40 g, 1,573 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió 10% Pd-C (0,2 g) y la mezcla se agitó en el seno de una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó a fondo con MeOH (50 ml). El filtrado se recogió y se evaporó, y el residuo así obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna para dar 0,120 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,23 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 6,17 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 12,09 (s, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 180,28 (M+H)⁺.

Intermedio 2

1,3,6-trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona



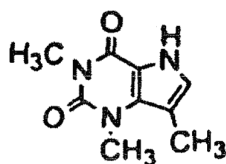
Etapa 1 5-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución agitada de 1,3-dimetil-5-nitropirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2,0 g, 10,802 mmol) en metanol (200 ml), se añadió 10% Pd-C (0,500 g) bajo atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar 1,5 g de producto.

Etapa 2 1,3-dimetil-5-(prop-2-in-1-ilamino)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 (1,4 g, 9,023 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (28 ml) se añadió bromuro de propargilo (1,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 500 mg de producto.

Etapa 3 1,3,6-trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona: Una solución del Intermedio de la Etapa 2 (500 mg, 2,587 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seca se sometió a reflujo durante 40 h bajo atmósfera de nitrógeno. El exceso de disolvente se evaporó y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5 % de metanol en cloroformo para obtener 200 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,26 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 5,91 (s, 1 H), 11,84 (s ancho, 1 H), ESI-MS (*m/z*) 194,28 (M+H)⁺.

Intermedio 3

Trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

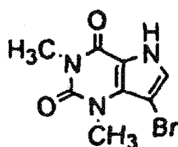


Etapa 1 1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-carbaldehído: A una temperatura de 5-10 °C, se mezcló oxiclóruo de fósforo (1,84 ml, 20,087 mmol) con *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Después, mientras se agitaba, se añadió una solución del Intermedio 1 (600 mg, 3,348 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml).

La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 h a 95 °C, se enfrió y se vertió sobre hielo (10 g). El precipitado formado se separó por filtración y se recrystalizó en el seno de agua para dar 300 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,25 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 8,06 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 13,15 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 208,20 (M+H)⁺.

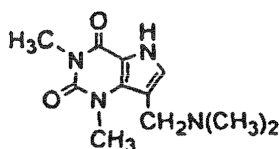
Etapa 2 1,3,7-trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona: A una solución agitada y enfriada (-10 °C) de ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió trietilsilano (294 mg, 2,528 mmol) seguido de la adición en las partes adecuadas del Intermedio de la Etapa 1 (150 mg, 0,723 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se evaporó para dar 110 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,27 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 11,75 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 194,28 (M+H)⁺.

Intermedio 4

7-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

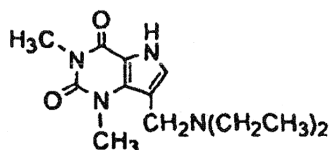
A una solución del Intermedio 1 (500 mg, 2,800 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió una solución de bromo (430 mg, 2,700 mmol) en ácido acético (5 ml) gota a gota con agitación, después de lo cual se añadió agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 min y se diluyó con dos volúmenes de agua fría. Después de 3 h, el precipitado se separó por filtración y se lavó con dietiléter para dar 400 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,23 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 12,59 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 258,19 (M+H)⁺.

Intermedio 5

7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

A una mezcla de 50% dimetilamina (0,4 ml), se añadieron ácido acético (0,4 ml) y 38% formaldehído (0,4 ml), después de lo cual se añadió Intermedio 1 (0,4 g, 2,232 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 min y después se mantuvo durante 20 min a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml). Se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se evaporó para dar un producto en bruto que fue recrystalizado en el seno de acetonitrilo para dar 97 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,08 (s, 6 H), 3,23 (s, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 7,13 (s, 1 H), 11,93 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 237,00 (M+H)⁺.

Intermedio 6

7-[(dietilamino)metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

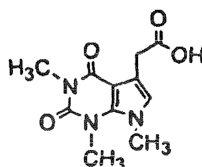
A una solución agitada de dietilamina (52 mg, 0,723 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió Intermedio 3, Etapa I (150 mg, 0,723 mmol) en porciones adecuadas seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (230 mg, 1,085 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h, el exceso de disolvente se evaporó y el producto en

bruto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna usando 1 % de metanol en cloroformo para dar 130 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H), 2,40-2,56 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 11,92 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 265,00 (M+H)⁺.

5

Intermedio 7

Ácido (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acético



Etapa 1 1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,7*H*)-diona: (374-ABK-023) A una solución agitada de cloroacetaldehído dimetilacetal (26,0 g, 208,717 mmol) en agua (60 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido hidroclicórico concentrado (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó casi a ebullición hasta que se obtuvo una solución homogénea. Entonces se añadió una solución de acetato sódico (8,0 g, 97,525 mmol). Después se añadió la mezcla resultante a una solución agitada que consistía en 6-amino-1,3-dimetiluracilo (20,0 g, 128,907 mmol) y acetato sódico (16,0 g, 195,051) en agua (100 ml) a 90 °C. Todo el material sólido se disolvió, entonces después de 10 min comenzó a formarse un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (2 x 250 ml) y después con acetona (2 x 150 ml). El sólido obtenido se secó en una estufa a 65 °C para obtener 7,81 g de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,20 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 6,35 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 11,71 [s ancho, 1 H], APCI-MS (*m/z*) 180,25 (M+H)⁺.

10

15

20

30

Etapa 2 7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona: A una solución agitada de hidróxido sódico (3,4 g, 84,830 mmol) en agua (80 ml) se añadió Intermedio de la Etapa 1 (7,6 g, 42,415 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (10,7 g, 84,830 mmol) y se agitó durante otras 4 h. El sólido se separó por precipitación y se recogió por filtración, y se lavó con agua. El sólido en bruto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna usando metanol al 3% en cloroformo para obtener 5,4 g de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,20 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 194,21 (M+H)⁺.

25

30

Etapa 3 Oxo(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de metilo: A una solución bien agitada de cloruro de oxalilo (1,6 g, 12,939 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió Intermedio de la Etapa 2 (1,0 g, 5,176 mmol) en pequeñas porciones a -10 °C y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se pasó de nuevo por diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota metanol seco (10 ml) a lo largo de un período de 10-15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo obtenido fue basificado con solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El producto en bruto obtenido después de la evaporación del disolvente fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5% de metanol en cloroformo para dar 1,1 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,20 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,72 (s, 6 H), 3,83 (s, 2 H), 6,29 (s, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 266,23 (M+H)⁺.

35

40

45

Etapa 4 (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de metilo: A una solución agitada de trietilsilano (364 mg, 3,133 mmol) en ácido trifluoroacético (4,0 ml) se añadió intermedio de la Etapa 3 (250 mg, 0,892 mmol) lentamente a -10 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de toda la noche con agitación a temperatura ambiente, el exceso de disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). Se separaron dos capas después de la adición de acetato de etilo (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). El producto en bruto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar 147 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,20 (s, 3 H), 3,65-3,72 (m, 8 H), 6,29 (s, 1 H), 12,62 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 252,38 (M+H)⁺.

50

55

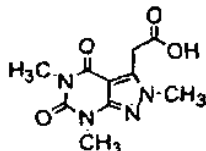
Etapa 5 Ácido (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acético: Una mezcla del Intermedio de la Etapa 4 (130 mg, 0,491 mmol) y ácido hidroclicórico concentrado (4 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. El exceso de ácido hidroclicórico se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5% de metanol en cloroformo para obtener 94 mg del producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,21 (s, 3 H), 3,65-3,72 (m, 8

60

H), 6,29 (s, 1 H), 12,62 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 252,38 (M+H)⁺.

Intermedio 8

5 Ácido 2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acético



10 **Etapa 1** 6-cloro-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A una solución agitada de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (20,0 g, 128,09 mmol) en agua (10 ml), se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (80 ml) en condiciones de enfriamiento de forma externa y después la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de someter a reflujo durante 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 0 °C y se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo (350 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5% de acetato de etilo en cloroformo para obtener 21 g de producto en forma de color marrón pálido; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,33 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 5,94 (s, 1 H).

20 **Etapa 2** 6-hidrazino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: Una mezcla del Intermedio de la Etapa 1 (17 g, 97,34 mmol) e hidrato de hidrazina (119 ml) en alcohol isopropílico (280 ml) se sometieron a reflujo durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida, el sólido obtenido se filtró, se lavó con metanol (25 ml) y se secó para obtener 8,1 g de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,09 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 4,37 (s ancho, 2 H), 5,10 (s, 1 H), 8,02 (s ancho, 1 H).

25 **Etapa 3** 1-acetil-3,5,7-trimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: Una mezcla del Intermedio de la Etapa 2 (8,0 g, 47,01 mmol) y anhídrido acético (40 ml) en piridina seca (78 ml) se sometieron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl 1 N (200 ml). El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con HCl 1 N (25 ml), agua (25 ml) y se secó para dar 6,9 g de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,71 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H).

30 **Etapa 4** 3,5,7-trimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: El intermedio anterior de la Etapa 3 (6,9 g, 29,211 mmol) se sometió a reflujo en hidróxido sódico 1 N (69 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y se agitó durante 2 h. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para dar 5,1 g del producto deseado en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D): δ 3,05 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H).

35 **Etapa 5** 2,3,5,7-tetrametil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: A una solución del Intermedio de la Etapa 4 (5,2 g, 26,77 mmol) en hidróxido sódico 1 N (52 ml) se añadió dimetilsulfato (5,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 3,85 g de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,59 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H).

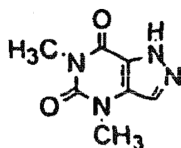
40 **Etapa 6** (2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetato de metilo: A una solución agitada de intermedio de la Etapa 5 (3,8 g, 18,24 mmol) en carbonato de dimetilo (91 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 4,5 g, 187,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió bruscamente en HCl 1 N (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se trituró en hexano, el sólido obtenido se filtró para dar 5,5 g de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,37 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,82 (s, 5 H), 3,90 (s, 3 H).

50 **Etapa 7** Ácido (2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acético: Una mezcla del Intermedio de la Etapa 6 (1,0 g, 3,755 mmol) y H₂SO₄ 6 N (9,3 ml) en dioxano (9,3 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h para dar una solución homogénea de color amarillo pálido. Esta solución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se trituró en éter dietílico, el sólido obtenido se recogió mediante filtración para dar 330 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,34 (s, solapándose con DMSO, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 12,95 (s ancho, 1 H) y RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,39 (s, 3 H), 3,50 (s, 3H), 3,88 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H).

Intermedio 9

60

4,6-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7(4*H*,6*H*)-diona

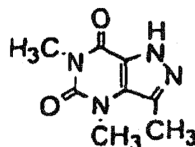


Etapa 1 5-amino-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona: A una suspensión agitada de 5-nitro-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4,2 g, 20,084 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y tolueno (200 ml) se añadió 10% Pd-C (1,2 g). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró después sobre un lecho de Celite y se lavó a fondo con metanol (200 ml). El filtrado se recogió y se evaporó para dar un residuo viscoso que después se purificó mediante cromatografía de columna para dar 4,1 g de producto en forma de un sólido de color blancuzco.

Etapa 2 4,6-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7(4*H*,6*H*)-diona: A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 (4,0 g, 23,634 mmol) en una mezcla de hielo (24 g) y HCl concentrado (5 ml) se añadió una solución de nitrito sódico (1,42 g, 20,580 mmol) en agua (5 ml). La suspensión resultante se agitó por debajo de 10 °C durante 30 min. El sólido formado en esta etapa se retiró mediante filtración y el filtrado se añadió lentamente agitando continuamente con NaOH aq. al 20 % (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la solución básica se filtró y se neutralizó con ácido hidroclicórico (HCl 5 N). El precipitado separado se filtró y se secó para obtener 300 mg de producto en forma de un sólido de color naranja oscuro; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,45 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 7,53 (s, 1 H).

Intermedio 10

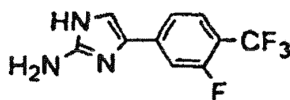
3,4,6-trimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7(4*H*,6*H*)-diona



El compuesto del título se preparó en 2 etapas a partir de 6-etil-1,3-dimetil-5-nitropirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona (3,5 g, 16,279 mmol) como se describe en el intermedio 9 para dar 110 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,62 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 11,59 (s ancho, 1 H), ESI-MS (*m/z*) 193,31 (M-H).

Intermedio 11

4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-amina



Etapa 1 *N*-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]acetamida: A una solución agitada de 2-bromo-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etanona (4,5 g, 15,73 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió acetil-guanidina (2,38 g, 23,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 2 % de metanol en cloroformo para obtener 1,15 g de producto en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,07 (s, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,69-7,78 (m, 3 H), 11,31 (s ancho, 1 H), 11,91 (s ancho, 1 H).

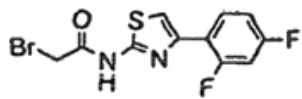
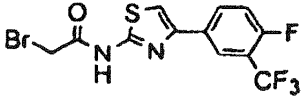
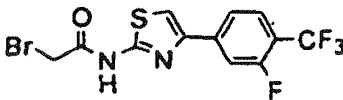
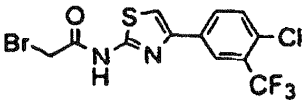
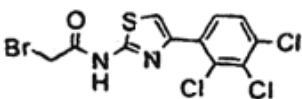
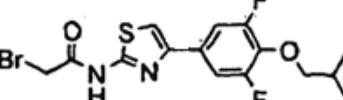
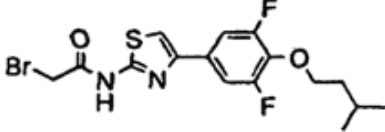
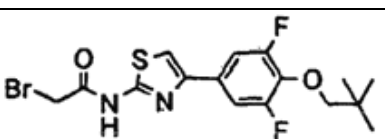
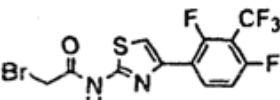
Etapa 2 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-amina: A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 (1,1 g, 3,829 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y agua (20 ml) se añadió H₂SO₄ conc. (2 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5 % de metanol en cloroformo para obtener 290 mg de producto en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,55 (s ancho, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,59-7,67 (m, 3 H), 11,30 (s ancho, 1 H).

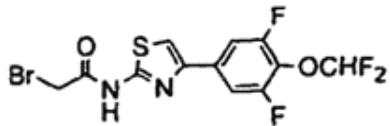
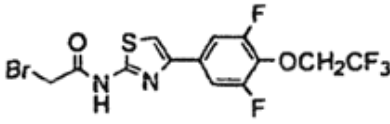
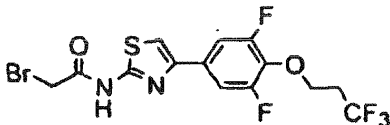
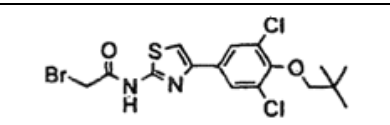
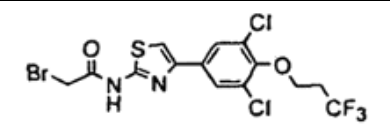
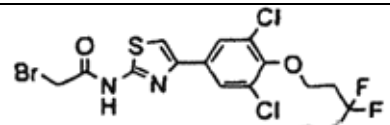
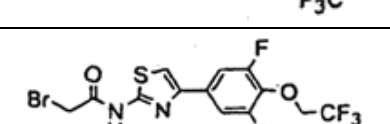
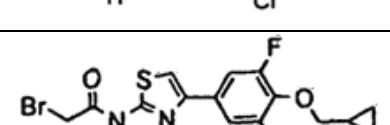
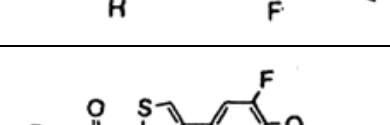
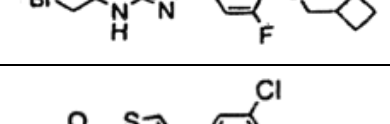
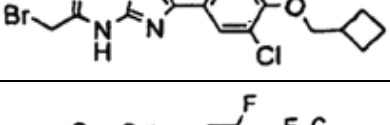
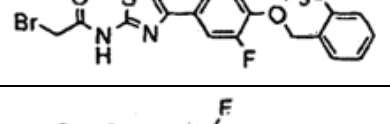
Procedimiento general para la preparación de derivados 2-halo de N-tiazolil-acetamida

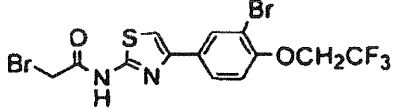
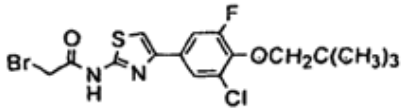
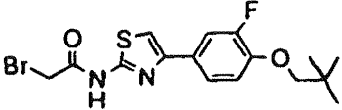
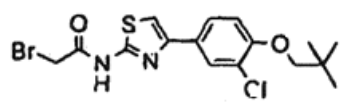
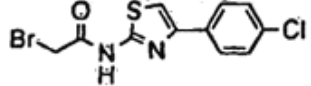
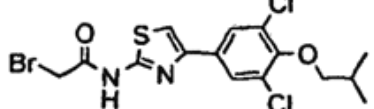
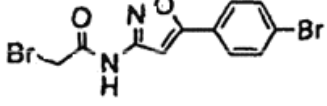
A una solución agitada y enfriada (0 °C) de la apropiada tiazolamina (1,0 equiv.) y piridina (1,2 equiv.) en diclorometano (5 volúmenes) se añadió bromuro de bromoacetilo (1,2 eq.) durante unos 5 min y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) seguido de salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blancuzco.

La información de la estructura y los datos de caracterización de los intermedios 2-bromo-N-tiazolil-acetamida seleccionados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Estructura y datos de RMN ¹H de las 2-bromo-N-tiazolil-acetamidas seleccionadas

S. n°	Estructura	Fórmula Mol. /Masa (m/z)	RMN ¹ H (δ ppm, DMSO-d ₆ , 300 MHz)
1.		C ₁₁ H ₇ BrF ₂ N ₂ OS 333,98 (M+H) ⁺	4,19 (s, 2 H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,00-8,08 (m, 1 H), 12,75 (s ancho, 1 H)
2.		C ₁₂ H ₇ BrF ₄ N ₂ OS 382,35 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 12,76 (s ancho, 1 H).
3.		C ₁₂ H ₇ BrF ₄ N ₂ OS 382,99 (M+H) ⁺	4,20 (s, 2 H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,82 (s ancho, 1 H).
4.		C ₁₂ H ₇ BrClF ₃ N ₂ OS 401,00 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 12,77 (s ancho, 1 H).
5.		C ₁₁ H ₆ BrCl ₃ N ₂ OS 399,05 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 7,74-7,80 (m, 3 H), 12,78 (s ancho, 1 H).
6.		C ₁₅ H ₁₅ BrF ₂ N ₂ O ₂ S 405,13 (M+H) ⁺	0,98 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,93-2,00 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H)
7.		C ₁₆ H ₁₇ BrF ₂ N ₂ O ₂ S 420,63	DMSO-d ₆ : 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,55-1,63 (m, 2 H), 1,75-1,85 (m, 1 H), 4,12-4,20 (m, 4 H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H)
8.		C ₁₆ H ₁₇ BrF ₂ N ₂ O ₂ S 419,11 (M+H) ⁺	1,00 (s, 9 H), 3,80 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 12,73 (s ancho, 1 H).
9.		C ₁₂ H ₆ BrF ₅ N ₂ OS 400,02 (M+H) ⁺	4,20 (s, 2 H), 7,47-7,55 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,28-8,34 (m, 1 H), 12,79 (s ancho, 1 H).

10.		$C_{12}H_7BrF_4N_2O_2S$ 399,71 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 7,25 (t, $J = 71,7$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 12,73 (s ancho, 1 H).
11.		$C_{13}H_8BrF_5N_2O_2S$ 430,18 (M+H) ⁺	2,50-2,80 (m, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 4,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H).
12.		$C_{14}H_{10}BrF_5N_2O_2S$ 445,01 (M+H) ⁺	2,50-2,80 (m, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 4,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H)
13.		$C_{16}H_{17}BrCl_2N_2O_2S$ 451,66 (M+H) ⁺	1,07 (s, 9 H), 3,67 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 12,72 (s ancho, 1 H)
14.		$C_{14}H_{10}BrCl_2F_3N_2O_2S$ 477,54 (M+H) ⁺	2,79-2,89 (m, 2 H), 4,16-4,22 (m, 4 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 12,70 (s ancho, 1 H).
15.		$C_{15}H_{10}BrCl_2F_5N_2O_2S$ 527,07 (M+H) ⁺	2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 4,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 12,75 (s ancho, 1 H).
16.		$C_{13}H_8BrClF_4N_2O_2S$ 446,93 (M+H) ⁺	4,19 (s, 2 H), 4,80-4,90 (m, 2 H), 7,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H)
17.		$C_{15}H_{13}BrF_2N_2O_2S$ 403,24 (M+H) ⁺	0,23-0,30 (m, 2 H), 0,50-0,56 (m, 2 H), 1,17-1,22 (m, 1 H), 3,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 7,64 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H).
18.		$C_{16}H_{15}BrF_2N_2O_2S$ 417,05 (M+H) ⁺	1,82-1,90 (m, 4 H), 1,90-2,05 (m, 2 H), 2,65-2,71 (m, 1 H), 4,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 7,64 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H)
19.		$C_{16}H_{15}BrCl_2N_2O_2S$ 449,05 (M+H) ⁺	1,85-1,95 (m, 4 H), 2,04-2,10 (m, 2 H), 2,72-2,79 (m, 1 H), 4,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 12,73 (s ancho, 1 H).
20.		$C_{19}H_{12}BrF_5SN_2O_2S$ 504,92 (M-H)	4,11 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 9,62 (s ancho, 1 H)
21.		$C_{19}H_{12}BrF_5N_2O_2S$ 507,16 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,60-7,69 (m, 4 H), 7,72-7,80 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H).

22.		C ₁₃ H ₉ Br ₂ F ₃ N ₂ O ₂ S 473,03 (M+H) ⁺	4,18 (s, 2 H), 4,86-4,96 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 12,71 (s ancho, 1 H).
23.		C ₁₆ H ₁₇ BrClF ₃ N ₂ O ₂ S 435,17 (M+H) ⁺	3,78 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 12,73 (s ancho, 1 H).
24.		C ₁₆ H ₁₈ BrFN ₂ O ₂ S 401,29	DMSO-d ₆ : 1,02 (s, 9 H), 3,74 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,65-7,74 (m, 3 H), 12,68 (s ancho, 1 H)
25.		C ₁₆ H ₁₈ BrClN ₂ O ₂ S 417,75	DMSO-d ₆ : 1,04 (s, 9 H), 3,75 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 12,69 (s ancho, 1 H)
26.		C ₁₁ H ₈ BrClN ₂ OS 331,62	CDCl ₃ : 4,06 (s, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,4-Hz, 2 H).
27.		C ₁₅ H ₁₅ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S 438,17	CDCl ₃ : 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,10-2,24 (m, 1H), 3,81 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,76 (s, 2 H), 9,56 (s ancho, 1 H)
28.		C ₁₁ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₂ 360,00.	DMSO-d ₆ : 4,11 (s, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 11,56 (s ancho, 1 H)

Procedimiento general para la preparación de 2-amino-4-ariltiazoles:

5

Método 1

A una solución de derivado de acetofenona (1,0 eq) en ácido acético glacial (5 vol) se añadió bromo líquido (1,0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto obtenido después de la concentración se disolvió en THF seco (10 vol) y se añadió tiourea (2,0 eq) y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de tiosulfato sódico y la capa orgánica se trató con HCl 1 N para que resultara la formación de la sal de la amina. La sal precipitada se recogió mediante filtración. La sal se trató después con solución saturada de NaHCO₃ para regenerar la amina. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el derivado 2-amino-4-arilo-tiazol.

15

Método 2

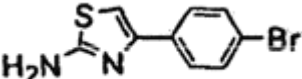
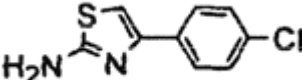
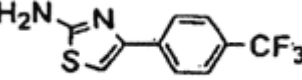
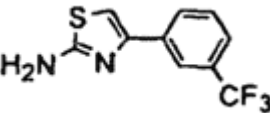
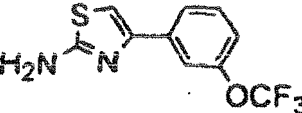
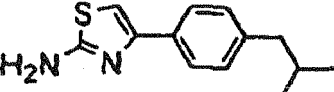
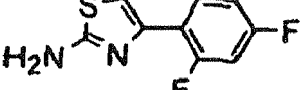
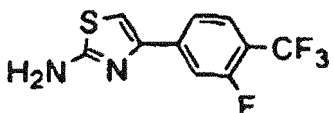
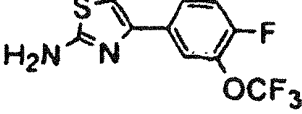
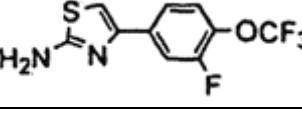
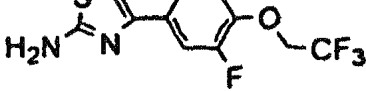
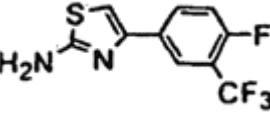
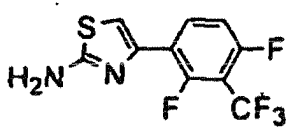
Una solución de derivado de acetofenona (1,0 equiv.), tiourea (2,0 equiv.) y yodo (1,0 equiv.) en etanol seco (5 vol) se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato sódico para retirar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

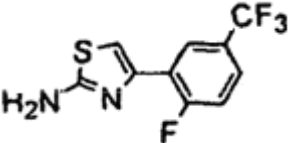
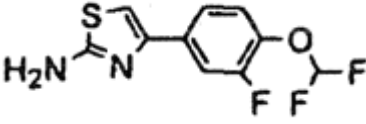
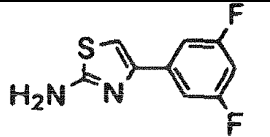
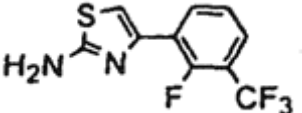
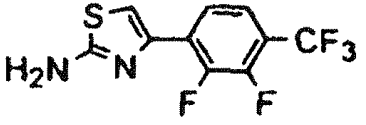
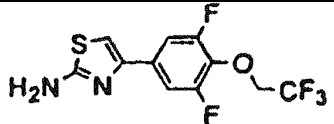
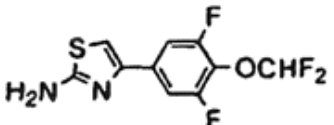
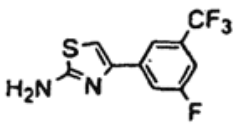
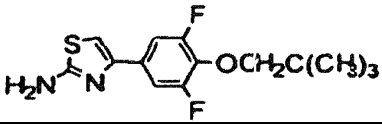
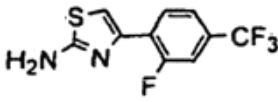
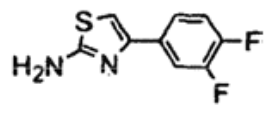
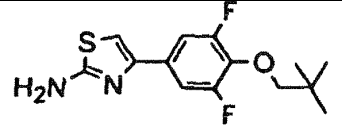
25

Todos los derivados 2-amino-arilo-tiazoles se prepararon por el Método 1 o el Método 2 empezando a partir de las apropiadas aril-alcuicetonas. La información de la estructura y los datos de caracterización de los intermedios seleccionados se dan en la Tabla 2.

Tabla 2: Detalles estructurales y datos de RMN ¹H de los intermedios 2-amino-tiazol seleccionados

30

Estr. N°	Estructura	Fórmula Mol. (Peso molecular)	RMN ¹ H (δ ppm, DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz)
1.		C ₉ H ₇ BrN ₂ S (255,14)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1, 2 H); 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8, 2 H); 6,70 (s, 1 H); 4,99 (s ancho, 2 H).
2.		C ₉ H ₇ ClN ₂ S (210,68)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4, 2 H); 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8, 2 H); 7,07 (s ancho, 2 H); 7,05 (s, 1 H).
3.		C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ S (244,24)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,97 (d, <i>J</i> = 7,8, 2 H); 7,69 (d, <i>J</i> = 8,1, 2 H); 7,24 (s, 1 H); 7,16 (s ancho, 2 H).
4.		C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ S (244,24)	CDCl ₃ : 8,12-8,06 (m, 1 H); 7,91 (d, <i>J</i> = 6,9, 1 H); 7,50-7,42 (m, 2 H); 6,79 (s, 1H); 5,02 (s ancho, 2 H).
5.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S 262,24	CDCl ₃ : 7,68-7,61 (m, 2 H); 7,36 (t, <i>J</i> = 7,8, 1 H); 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8, 1 H); 6,75 (s, 1 H); 5,08 (s ancho, 2 H).
6.		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S (232,25)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8, 2 H); 7,13 (d, <i>J</i> = 8,1, 2 H); 7,03 (s ancho, 2 H); 6,92 (s, 1 H); 2,43 (d, <i>J</i> = 6,9, 2 H); 1,86-1,76 (m, 1 H); 0,86 (d, <i>J</i> = 6,6, 6 H)
7.		C ₉ H ₆ F ₂ N ₂ S (212,22)	CDCl ₃ : 8,04-7,95 (m, 1 H); 6,93-6,80 (m, 3 H); 5,04 (s ancho, 2 H).
8.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S 262,23	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,87-7,74 (m, 3 H); 7,40 (s, 1 H); 7,22 (s ancho, 2 H).
9.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS (278,23)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,92-7,85 (m, 2 H); 7,50 (t, <i>J</i> = 8,7, 1 H); 7,18 (s ancho, 3 H).
10.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS (278,23)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7,87-7,80 (m, 1 H); 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7, 1 H); 7,55 (d, <i>J</i> = 8,1, 1 H); 7,24 (s, 1 H); 7,18 (s ancho, 2 H).
11.		C ₁₁ H ₈ F ₄ N ₂ OS (292,25)	CDCl ₃ : 7,57-7,46 (m, 2 H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,4, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,08 (s ancho, 2 H), 4,43 (q, <i>J</i> = 8,4, 2 H)
12.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S (262,23)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 8,14 (d, <i>J</i> = 6,6, 2 H), 7,52 (t, <i>J</i> = 8,7, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (s ancho, 2 H).
13.		C ₁₀ H ₅ F ₅ N ₂ S (280,22)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 8,35-8,21 (m, 1 H); 7,48-7,35 (m, 1 H); 7,21 (s ancho, 2 H); 7,05 (s, 1 H).

14.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S 262,23	CDCl ₃ : 8,36-8,29 (m, 1 H); 7,73-7,65 (m, 1 H); 7,58-7,50 (m, 1 H); 7,26 (s ancho, 2 H); 7,13 (s, 1 H).
15.		C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS 260,24	DMSO-d ₆ : 7,75-7,62 (m, 2 H); 7,33 (t, J = 8,1, 1 H); 7,23 (t, J = 73,2, 1 H); 7,12 (s ancho, 3 H)
16.		C ₉ H ₆ F ₂ N ₂ S 212,22	CDCl ₃ : 7,30-7,20 (m, 2 H); 6,80-6,74 (m, 1 H); 6,68-6,60 (m, 1 H); 5,06 (s ancho, 2 H).
17.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S 262,23	CDCl ₃ : 8,28-8,21 (m, 1 H); 7,51 (t, J = 6,9, 1 H); 7,27 (t, J = 7,5, 1 H); 7,10 (s, 1 H); 5,04 (s ancho, 2 H)
18.		C ₁₀ H ₅ F ₅ N ₂ S 280,22	CDCl ₃ : 7,94-7,82 (m, 1 H); 7,42-7,32 (m, 1 H); 7,18-7,10 (m, 1 H); 5,09 (s ancho, 2 H)
19.		C ₁₁ H ₇ F ₅ N ₂ OS 310,24	DMSO-d ₆ : 7,59 (s, 1 H); 7,55 (s, 1 H); 7,21 (s, 1 H); 7,16 (s ancho, 2 H); 4,82 (q, J = 9,0, 2 H).
20.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS 278,23	DMSO-d ₆ : 7,65 (d, J = 9,0, 2 H); 7,48 (s, 1 H); 7,24 (t, J = 72,3, 1 H); 7,20 (s ancho, 2H).
21.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS 262,23	DMSO-d ₆ : 7,97-7,87 (m, 1 H); 7,62-7,52 (m, 1 H); 7,41 (s, 1 H); 7,23 (s ancho, 2 H).
22.		C ₁₄ H ₁₆ F ₂ N ₂ OS 298,35	DMSO-d ₆ : 1,00 (s, 9 H), 3,76 (s, 2 H), 7,12-7,18 (m, 1 H + 2 H), 7,48-7,58 (m, 2H).
23.		C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ S 262,23	CDCl ₃ : 5,00 (s ancho, 2 H); 7,16 (s, 1 H); 7,37 (d, J = 11,7, 1 H); 7,44-(d, J = 8,4, 1 H); 8,18 (t, J = 7,8, 1 H).
24.		C ₉ H ₆ F ₂ N ₂ S (212,22)	CDCl ₃ : 7,60-7,53 (m, 1 H); 7,48-7,43 (m, 1 H); 7,18-7,07 (m, 1 H); 6,66 (s, 1 H); 4,98 (s ancho, 2 H).
25.		C ₁₄ H ₁₆ F ₂ N ₂ OS 298,35	DMSO-d ₆ : 1,00 (s, 9 H), 3,76 (s, 2 H), 7,12-7,18 (m, 1 H + 2 H), 7,48-7,58 (m, 2H)

La 5-(4-bromofenil)isoxazol-3-amina usada para la preparación de los Ejemplos 33, 65 y 84 se adquiere a través de Aldrich. La 5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina usada para la preparación del Ejemplo 66 se adquiere también a través de Aldrich.

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

5 EJEMPLOS

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos

Método A:

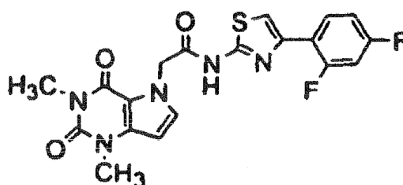
10 A una mezcla agitada de pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il (Intermedios 1-6, 1,0 equiv.) o pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il (Intermedios 9-10, 1,0 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) en DMF seca (10 ml/g) se añadió 2-bromo-*N*-fenil-1,3-tiazol-2-il-acetamida (1,1 equiv.) a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Después de este período de tiempo, la mezcla de
15 reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 2 % de metanol en cloroformo para dar el producto.

Método B:

20 A una solución agitada de ácido (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acético (Intermedio 7, 1,0 equiv.) o ácido 2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acético (Intermedio 8, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano se añadió EDCI (1,2 equiv.), HOBut (0,3 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10-15 min. Después se añadió una amina apropiada (1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 48 h. El disolvente se evaporó
25 a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido separado por precipitación se recogió mediante filtración. El producto sólido se purificó además por recristalización en el seno de isopropanol o metanol para dar los productos deseados.

Ejemplo 1

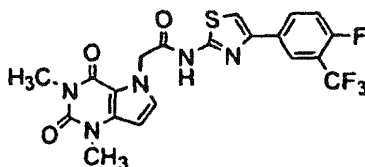
30 *N*-(4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (111 mg, 0,330 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 60 mg del producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,36-7,42 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 12,70 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 432,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

45 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-(4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida

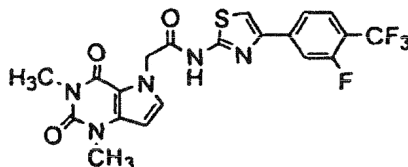


50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (128 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blanquizco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H); 7,58-7,66 (m, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,24-8,32 (m, 2 H); 12,74 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*)

480,16 (M-H).

Ejemplo 3

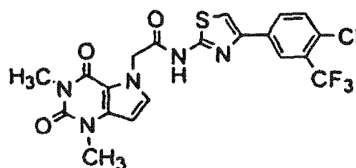
- 5 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-N-[4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (128 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,418 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,90-8,01 (m, 3 H), 12,77 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 482,07 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

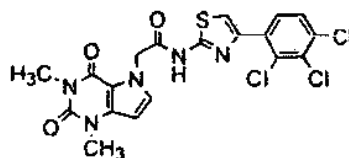
- 20 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (30 mg, 0,167 mmol) con 2-bromo-N-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (80 mg, 0,200 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 38 mg del producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3 H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H). APCI-MS (*m/z*) 498,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 5.

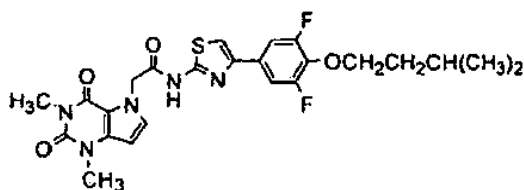
30 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-acetamida



- 35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-N-[4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (134 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 37 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 12,74 (s ancho, 1 H). APCI-MS (*m/z*) 498,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

- 45 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(2-metilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida

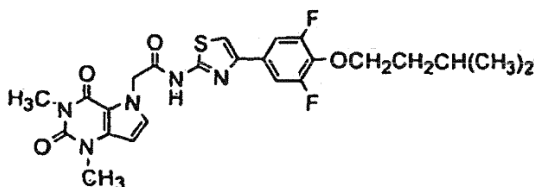


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(2-metilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 45 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, 300 MHz, DMSO- d_6) 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,96-2,04 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,91 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 12,68 (s ancho, 1 H), APCI-MS (m/z) 504,11 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 7

N-{4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida

15

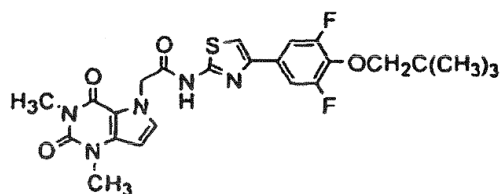


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (140 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,60 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 1,75-1,85 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 12,68 (s ancho, 1 H), ESI-MS (m/z) 516,41 [M-H].

25 Ejemplo 8

N-{4-[2,2-dimetilpropoxi]-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida

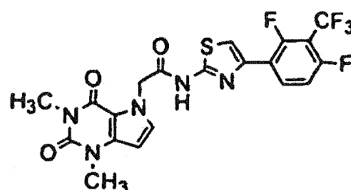
30



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (25 mg, 0,139 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (70 mg, 0,167 mmol) en presencia de NaH (8 mg, 0,333 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 29 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,01 (s, 9 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 12,68 (s ancho, 1 H), APCI-MS (m/z) 518,10 [M+H] $^+$.

40 Ejemplo 9

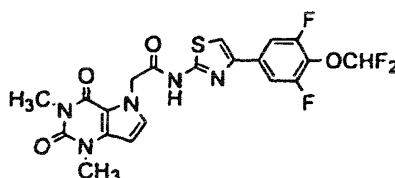
2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[2,4-difluorofenil-3-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg; 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[2,4-difluorofenil-3-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (134 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 60 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, 300 MHz, DMSO- d_6) 3,17 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 5,33 (s, 2H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,48-7,58 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,28-8,38 (m, 1 H), 12,75 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 500,02 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 10

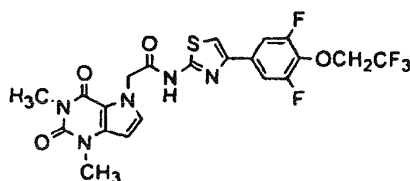
N-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio I (45 mg, 0,251 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (125 mg, 0,313 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 20 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,28 (t, $J = 72,3$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 12,73 (s ancho, 1 H); ESI-MS (m/z) 498,08 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 11

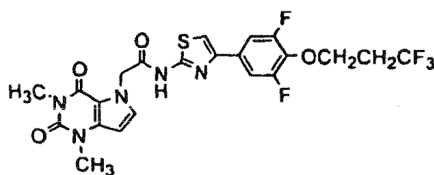
N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio I (29 mg, 0,166 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiol-2-il}acetamida (60 mg, 0,139 mmol) en presencia de NaH (5,0 mg, 0,208 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 20 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,86 (q, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 12,70 (s ancho, 1 H); ESI-MS (m/z) 530,11 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 12

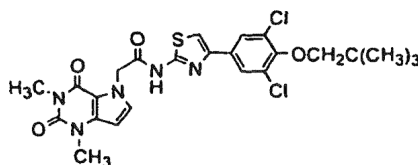
N-{4-[3,5-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio I (30 mg, 0,167 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (89 mg, 0,200 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 18 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,73-2,84 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,32-4,38 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 12,70 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z): 542,20 [M-H].

10 Ejemplo 13

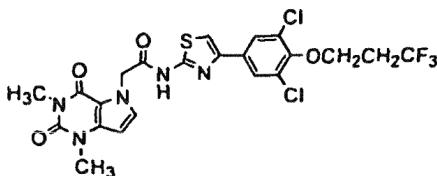
N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,110 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (23 mg, 0,128 mmol) en presencia de NaH (7 mg, 0,291 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,08 (s, 9 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,22 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 12,68 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 550,20 [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 14

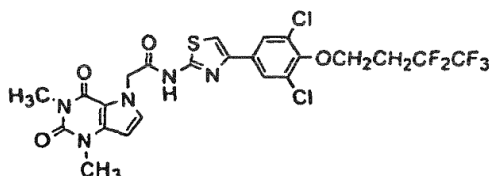
N-{4-[3,5-dicloro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-dicloro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (160 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 2,85-2,92 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,18-4,23 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00-8,08 (m, 2 H), 12,71 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 576,23 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 15

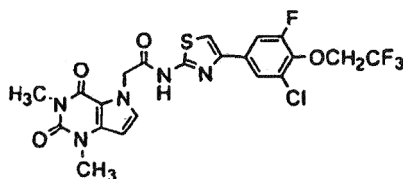
N-{4-[3,5-dicloro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio I (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-dicloro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (176 mg, 0,332 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 58 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 2,80-2,86 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,25-4,32 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 12,70 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 626,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

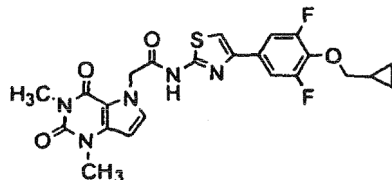
N-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (33 mg, 0,184 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (70 mg, 0,156 mmol) en presencia de NaH (11 mg, 0,458 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 11 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,84 (q, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,82-7,91 (m, 3 H), 12,71 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 546,03 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

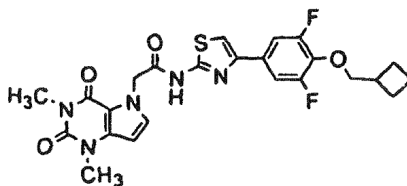
2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 39 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 0,24-0,30 (m, 2 H), 0,50-0,56 (m, 2 H), 1,15-1,21 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,23 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 12,68 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 502,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

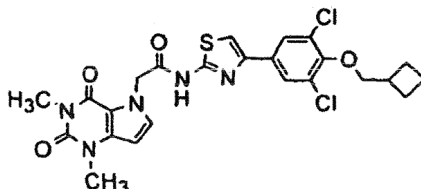


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (139 mg, 0,334 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 44 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 1,82-1,90 (m, 4 H), 2,00-2,06 (m, 2 H), 2,65-2,70 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,07-4,13 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,20-6,26 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H),

7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 12,67 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 516,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

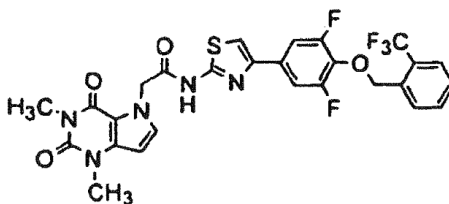
- 5 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-diclorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (45 mg, 0,251 mmol) con 2-bromo-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-diclorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,301 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 65 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 1,90-1,99 (m, 4 H), 2,04-2,10 (m, 2 H), 2,72-2,80 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 12,68 (s ancho, 1 H); ESI-MS (m/z) 548,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

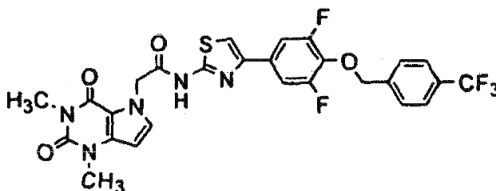
- 20 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3,5-difluoro-4-[2-(trifluorometil)benciloxi]fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-N-{4-[4-[2-(trifluorometil)benciloxi]fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (170 mg, 0,335 mmol) en presencia de NaH (17 mg, 0,419 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm; 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1 H), 7,65-7,68 (m, 3 H), 7,84-7,80 (m, 4 H), 12,69 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 606,35 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

- 35 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)benciloxi]fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

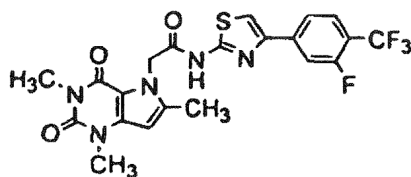


- 40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (33 mg, 0,184 mmol) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)benciloxi]fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (112 mg, 0,221 mmol) en presencia de NaH (11 mg, 0,276 mmol) en DMF seca (3,0 ml) para dar 25 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 5,32 (s ancho, 4 H), 6,22 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,70-7,72 (m, 4 H), 7,78-7,80 (m, 3 H), 12,68 (s ancho, 1 H); ESI-MS (m/z) 606,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

N-(4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolo[3,2-

d]pirimidin-5-il)acetamida



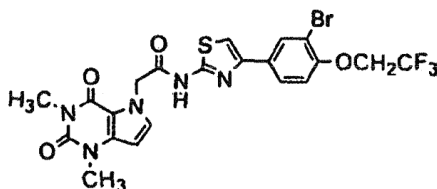
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (45 mg, 0,232 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (107 mg, 0,279 mmol) en presencia de NaH (13 mg, 0,555 mmol) en DMF en presencia de NaH (13 mg, 0,555 mmol) en DMF para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,27 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,85-7,91 (m, 1 H), 7,94-8,05 (m, 3 H), 12,82 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 496,23 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 23

N-{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-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida

15



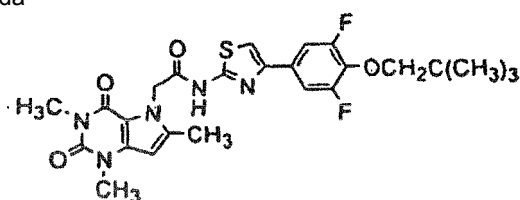
20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (158 mg, 0,333 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,17 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 7,30-7,38 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,89-7,95 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 12,65 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 572,27 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 24

*N*1-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida

30

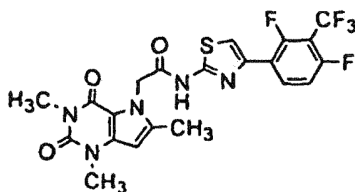


35

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (130 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,625 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 55 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 1,01 (s, 9 H), 2,26 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 532,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

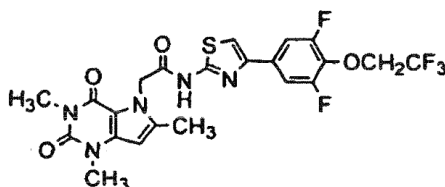
40 *N*-{4-[2,4-difluoro-3-trifluorometil]fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (124 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,625 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,27 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,47-7,57 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,28-8,38 (m, 1 H), 12,80 (s ancho, 1 H); APCI-MS. (*m/z*) 514,08 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 26

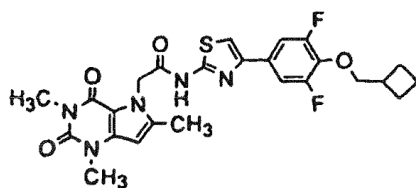
N-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (133 mg, 0,308 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 60 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,26 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 4,80-4,90 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 12,75 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 544,55 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 27

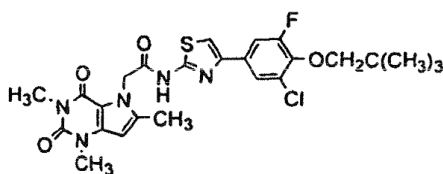
N-[4-(4-ciclobutilmetoxi-3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-ciclobutilometoxi-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (129 mg, 0,308 mmol) en presencia de NaH (16 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) da 65 mg. de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-*d*₆) 1,82-1,88 (m, 4 H), 2,00-2,06 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,65-2,70 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,33 (s, 3H), 4,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 12,71 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 530,16 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 28

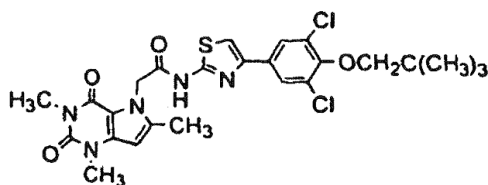
N-[4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 1,04 (s, 9 H), 2,26 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,70-7,86 (m, 3 H), 12,74 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 548,12 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 29

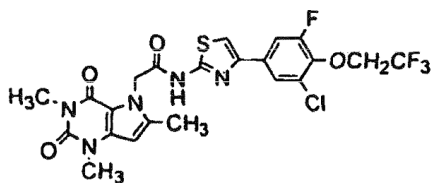
N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (140 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 70 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 1,08 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 564,22 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 30

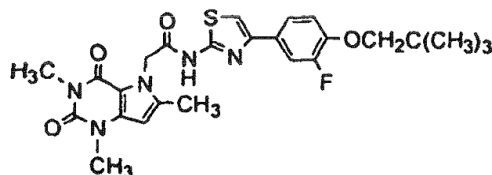
N-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (139 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 65 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 2,26 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 4,84 (q, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,80-7,90 (m, 3 H), 12,75 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 560,10 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 31

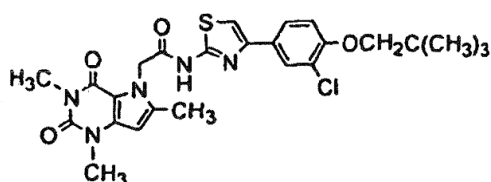
N-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (124 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 55 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 1,06 (s, 9 H), 2,26 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 12,77 (s ancho, 1 H, intercambiable con D₂O); APCI-MS (*m/z*) 514,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

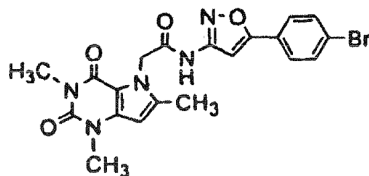
N-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A), mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (129 mg, 0,308 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 85 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz): 1,04 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 12,69 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); APCI-MS (*m/z*) 530,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

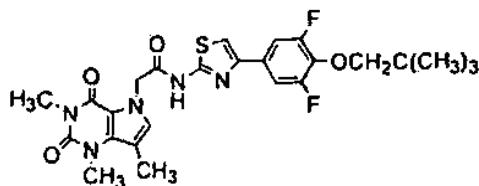
N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo(3,2-*d*)pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]acetamida (111 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 2,26 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 11,56 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 472,08 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida

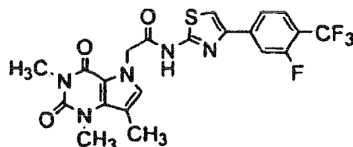


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (130 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 1,01 (s, 9 H), 2,29 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 12,63 (s ancho,

1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 532,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

- 5 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo-[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida

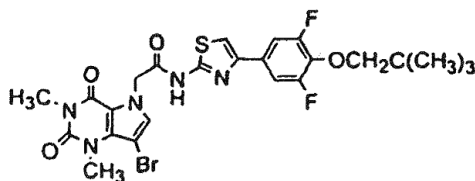


- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,258 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (119 mg, 0,310 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 90 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 2,29 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 7,82-8,00 (m, 4 H), 12,71 (s ancho, 1 H, intercambiable con D_2O); APCI-MS (m/z) 494,30 (M-H)⁻.

Ejemplo 36

2-(7-bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

20

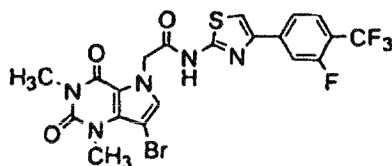


- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 4 (50 mg, 0,193 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (97 mg, 0,232 mmol) en presencia de NaH (11 mg, 0,289 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm; DMSO-*d*₆, 300 MHz) 1,01 (s, 9 H), 3,17 (s, 3H), 3,67 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 12,70 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 594,17 (M-H)⁻

Ejemplo 37

2-(7-bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

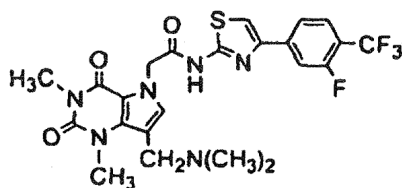
35



- 40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 4 (50 mg, 0,193 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (89 mg, 0,232 mmol) en presencia de NaH (11 mg, 0,289 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 50 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,17 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,91-8,02 (m, 3 H), 12,79 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O); APCI-MS (m/z) 560,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

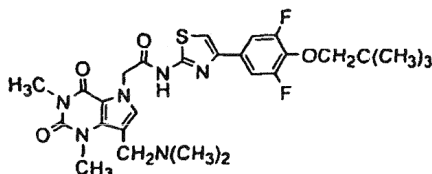
45 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 5 (40 mg, 0,169 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (77 mg, 0,203 mmol) en presencia de NaH (10 mg, 0,250 mmol) en DMF seca (4,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 2,15 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,32 (s, 2H, solapado con el pico residual del DMSO), 3,71 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,86-8,01 (m, 4 H), 12,84 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 539,12 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 39

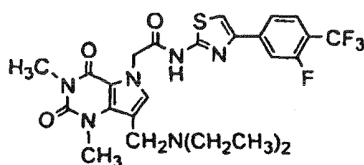
N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol(3,2-*d*)pirimidin-5-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 5 (50 mg, 0,211 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (106 mg, 0,253 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,01 (s, 9 H), 2,16 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,34 (s, 2 H, solapado con el pico residual del DMSO), 3,71 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 5,28 (s, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 12,66 (s ancho, 1 H, intercambiable con D_2O); APCI-MS (m/z) 575,02 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 40

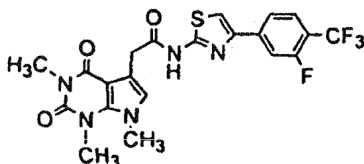
N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(7-[(dietilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol(3,2-*d*)pirimidin-5-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 6 (50 mg, 0,189 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (86 mg, 0,224 mmol) en presencia de NaH (11 mg, 0,250 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 50 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 6 H), 2,47-2,53 (m, 4 H, solapado con el pico residual del DMSO), 3,17 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,83-8,02 (m, 4 H), 12,76 (s ancho, 1 H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 567,00 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 41

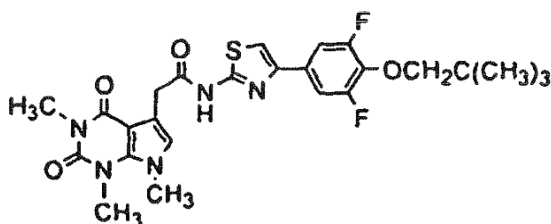
N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol(3,2-*d*)pirimidin-5-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 7 (80 mg, 0,318 mmol) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (84 mg, 0,318 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (74 mg, 0,381 mmol), HOBut (13 mg, 0,096 mmol) y DMAP (4 mg, 0,032 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 52 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,21 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,82-8,02 (m, 4 H), 12,62 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O); APCI-MS (*m/z*) 496,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

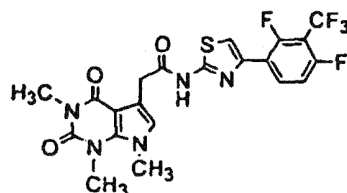
N-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmol) con 4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (118 mg, 0,398 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (91 mg, 0,475 mmol), HOBut (16 mg, 0,118 mmol) y DMAP (4 mg, 0,032 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300-MHz) 1,01 (s, 9 H), 3,21 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,80 (s, 5 H), 3,93 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 12,53 (s ancho, 1 H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 532,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

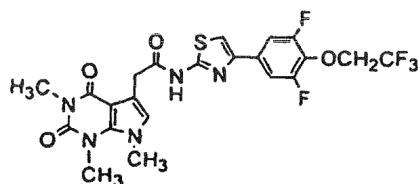
N-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,4-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida.



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmol) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (111 mg, 0,398 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (91 mg, 0,475 mmol), HOBut (16 mg, 0,118 mmol) y DMAP (4 mg, 0,032 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (δ ppm, DMSO-*d*₆, 300 MHz) 3,21 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,51 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 8,32 (q, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 12,61 (s ancho, 1 H, intercambiable con D₂O); ESI-MS (*m/z*) 514,09 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

N-[4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida



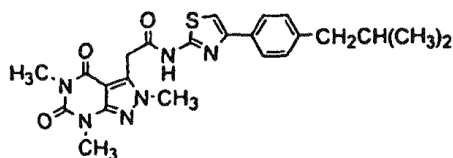
El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmol) con 4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,398 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (91 mg, 0,475 mmol), HOBut (16 mg, 0,118 mmol) y DMAP (4 mg,

0,032 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para dar 70 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (δ ppm, DMSO- d_6 , 300 MHz) 3,21 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,80 (s, 5 H), 3,94 (s, 2 H), 4,85 (q, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 12,55 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 544,11 ($M+H$) $^+$.

5

Ejemplo 45

N-[4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



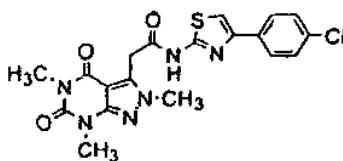
10

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmol) con 4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (183 mg, 0,793 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (181 mg, 0,952 mmol), HOBut (32 mg, 0,238 mmol) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmol) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para dar 32 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 2,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,4$, 2 H), 11,11 (s ancho, 1 H);, APCI-MS (m/z): 513,03 ($M+H$) $^+$.

15

Ejemplo 46

N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acetamida



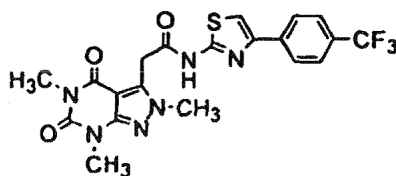
25

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (208 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3,16 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 12,74 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 445,08 ($M+H$) $^+$.

30

Ejemplo 47

N-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



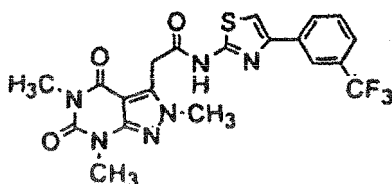
40

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmol) con 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (193 mg, 0,793 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (182 mg, 0,951 mmol), HOBut (32 mg, 0,237 mmol) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmol) en 1,2-dicloroetano (7,9 ml) para dar 13,4 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,48 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,8$, 2 H), 7,95 (d, $J = 7,8$, 2 H), 11,21 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z): 479,08 ($M+H$) $^+$.

45

Ejemplo 48

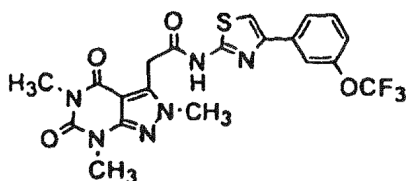
N-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (243 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para dar 75 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,23-8,29 (m, 2 H), 12,80 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 479,09 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

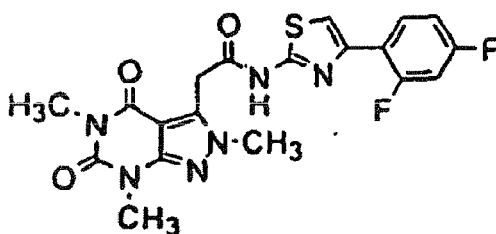
15 *N*-[4-(3-trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmol) con 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (206 mg, 0,793 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (181 mg, 0,952 mmol), HOBut (32 mg, 0,238 mmol) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmol) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para dar 14 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,48 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 7,18 (s, 2 H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,70-7,80 (m, 2 H), 11,24 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*): 495,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

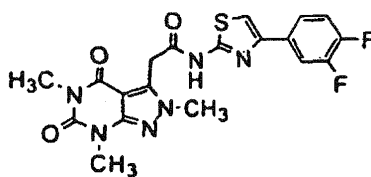
30 *N*-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 60 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,06 (q, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 12,76 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 447,08 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

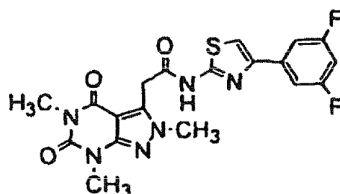
45 *N*-[4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 26 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 12,79 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 447,00 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 52

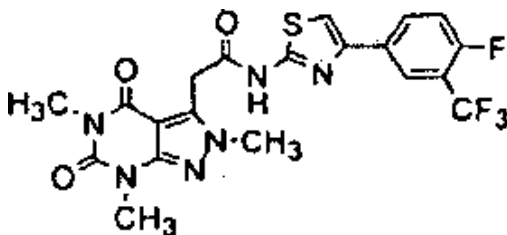
N-[4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 36 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2 H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 12,79 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 447,00 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 53

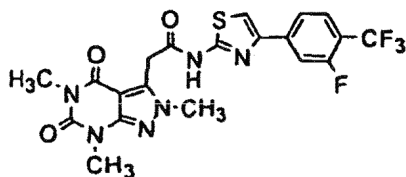
N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 45 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s,3H), 4,39 (s, 2 H), 7,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,24-8,30 (m, 2 H), 12,80 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 497,05 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 54

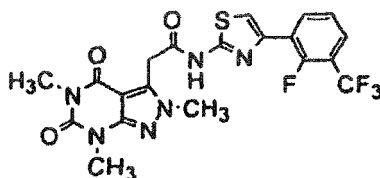
N-[4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (259 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12 mg, 0,099 mmol) en 1,2- dicloroetano (9,9 ml) para dar 80 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,86-8,05 (m, 4 H), 12,84 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*): 497,09 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 55

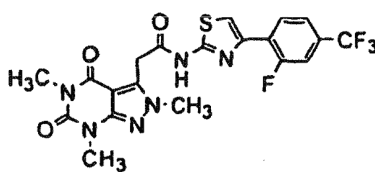
N-{4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,78 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 8,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 12,83 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 497,00 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 56

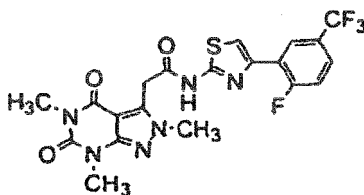
N-{4-[2-fluoro-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12 mg, 0,099 mmol) en 1,2- dicloroetano (9,9 ml) para dar 32 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), (s, 2 H), 7,70-7,86 (m, 3 H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 12,85 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) (M+H)⁺.

35 Ejemplo 57

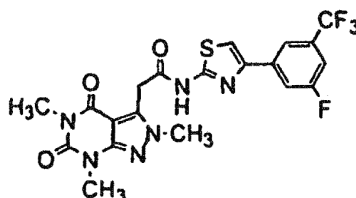
N-{4-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 80 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 8,38-8,44 (m, 1 H), 12,84 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 497,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 58

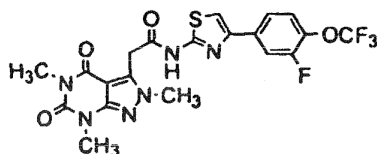
N-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (275 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (228 mg, 1,19 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12 mg, 0,099 mmol) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para dar 12 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 7,61 (t, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,00-8,06 (m, 2 H), 12,78 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 513,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 59

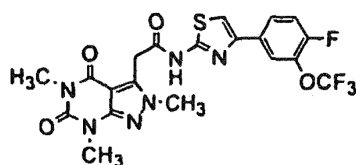
N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmol) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (220 mg, 0,793 mmol) en presencia de hidrocloreto de EDCI (181 mg, 0,952 mmol), HOBut (32 mg, 0,238 mmol) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmol) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para dar 16 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,49, 3,50 (2 s, 6 H), 4,01 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,67-7,73 (m, 1 H), 11,18 (s ancho, 1 H); ESI-MS (m/z): 495,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Ejemplo 60

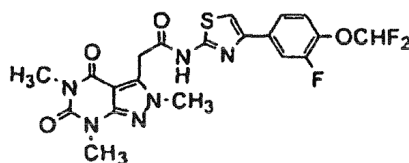
N-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (275 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 90 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 7,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,00-8,07 (m, 2 H), 12,78 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 513,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

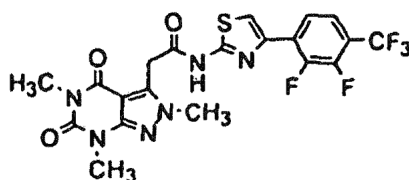
N-{4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (258 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 7,29 (t, *J* = 72,9 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,86-7,92 (m, 1 H), 12,77 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 495,08 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

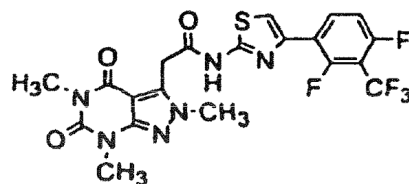
N-{4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (277 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 53 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,99-8,05 (m, 1 H), 12,87 (s ancho, 1 H); ESI-MS (*m/z*) 515,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

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

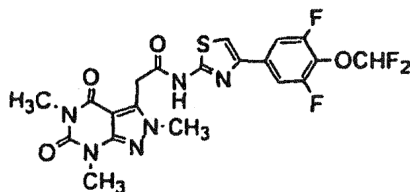


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (279 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBu (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (9,69 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para dar 122 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 3,22 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 7,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H),

8,43 (q, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 12,80 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 515,07 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

- 5 *N*-[4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida



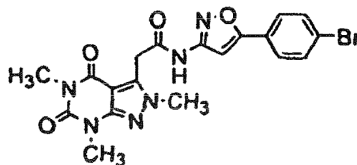
10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (273 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12 mg, 0,099 mmol) en 1,2- dicloroetano (9,9 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,17 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,28 (t, $J = 72,3$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 12,80 (s ancho, 1H); APCI-MS (m/z) 513-00 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 65

20 *N*-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acetamida

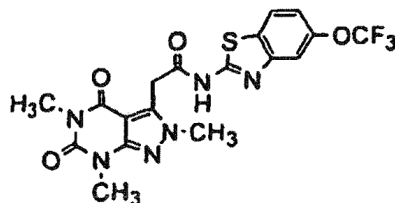
20



25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 5-(4-bromofenil)isoxazol-3-amina (237 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (228 mg, 1,190 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,18 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,33 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 11,58 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 473,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

30 *N*-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-acetamida

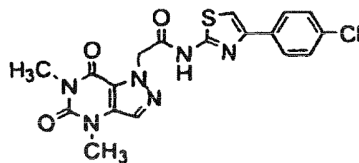


35

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmol) con 5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina (234 mg, 0,992 mmol) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (458 mg, 2,389 mmol), HOBut (40 mg, 0,297 mmol) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para dar 200 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,17 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 12,94 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) (M+H)⁺.

Ejemplo 67

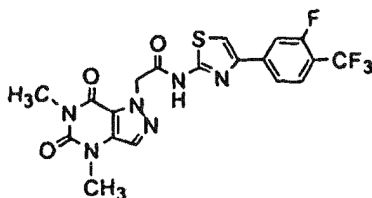
45 *N*-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (150 mg, 0,823 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (328 mg, 0,988 mmol) en presencia de NaH (50 mg, 1,235 mmol) en DMF seca (3,0 ml) para dar 30 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,22 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*): 431,09 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

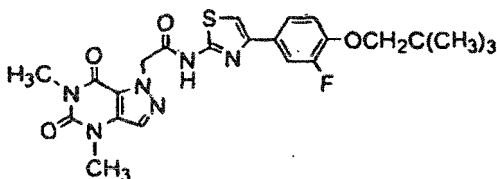
2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (62 mg, 0,344 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (110 mg, 0,287 mmol) en presencia de NaH (17 mg, 0,430 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,21 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 5,51 (s, 2 H), 7,84-8,02 (m, 5 H), 12,85 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 481,22 (M-H)⁻

Ejemplo 69

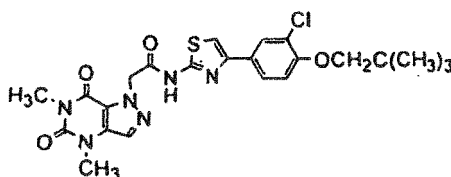
N-[4-(4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (107 mg, 0,277 mmol) en presencia de NaH (17 mg, 0,415 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 50 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02 (s, 9 H), 3,22 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 501,45 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

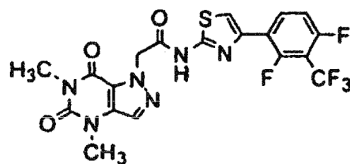
N-[4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (167 mg, 0,399 mmol) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04 (s, 9 H), 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 12,72 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 517,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

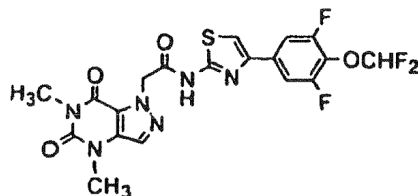
N-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento de con Intermedio 9 (100 mg, 0,600 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (289 mg, 0,720 mmol) en presencia de NaH (36 mg, 0,900 mmol) en DMF seca (3,0 ml) para dar 38 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,22 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 5,51 (s, 2 H), 7,53 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,30-8,38 (m, 1 H), 12,84 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*): 501,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

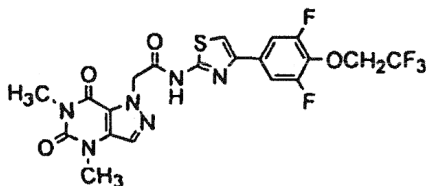
N-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,331 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (110 mg, 0,276 mmol) en presencia de NaH (17 mg, 0,414 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 7,28 (t, *J* = 72,3 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 12,82 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 499,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

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



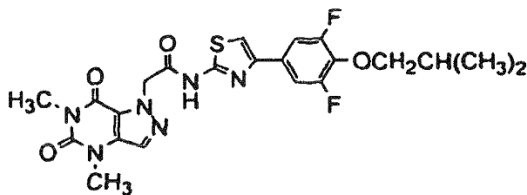
El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (130 mg, 0,700 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (302 mg, 0,700 mmol) en presencia de NaH (42 mg, 1,050 mmol) en DMF seca (3,0 ml) para dar 73 mg de producto en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,21 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 4,86 (q, 9,0 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 12,80 (s ancho, 1 H); APCI-MS

(*m/z*): 531,11 (M+H)⁺.

La extracción con disolvente adicional dio 30 mg de *N*-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-2-il)acetamida; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,26 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 4,86 (q, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1 H), 12,85 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 529,10 (M-H)⁻.

Ejemplo 74

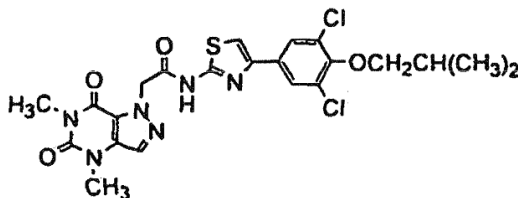
N-[4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)-acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (162 mg, 0,399 mmol) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 25 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 505,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

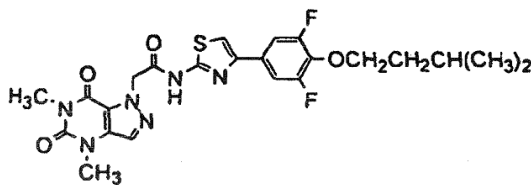
N-[4-(3,5-dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (175 mg, 0,399 mmol) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 45 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,84 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 505,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

N-[4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida

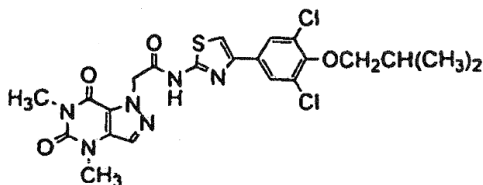


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (50 mg, 0,286 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,238 mmol) en presencia de NaH (14 mg, 0,357 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 35 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H), 1,55-1,62 (m, 2 H), 1,76-1,86 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 4,15 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 7,79 (s, 1

H), 7,89 (s, 1 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 519,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

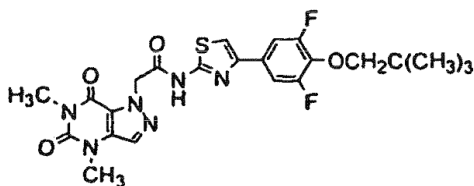
- 5 *N*-{4-[3,5-dicloro-4-isobutoxifenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)-acetamida.



- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (180 mg, 0,399 mmol) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 45 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H), 1,64-1,73 (m, 2 H), 1,83-1,92 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2H), 7,90 (s, 1 H), 8,01 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,84 (s ancho, 1 H), APCI-MS (m/z) 551,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

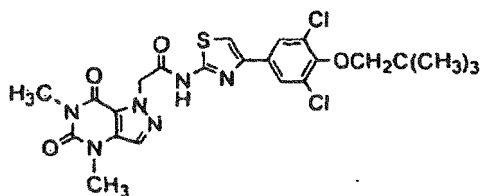
- 20 *N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (150 mg, 0,800 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (400 mg, 0,96 mmol) en presencia de NaH (48 mg, 1,20 mmol) en DMF seca (3,0 ml) para dar 52 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,65 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 12,78 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z): 519,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

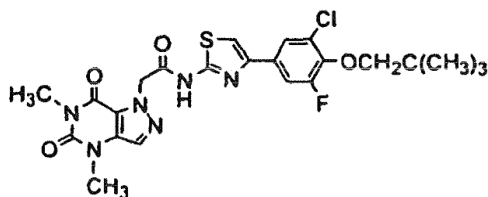
- 35 *N*-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



- 40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (80 mg, 0,444 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (219 mg, 0,488 mmol) en presencia de NaH (27 mg, 0,666 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 65 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ 1,08 (s, 9 H), 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,85-7,91 (m, 2 H), 8,00 (s, 2 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (m/z) 551,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

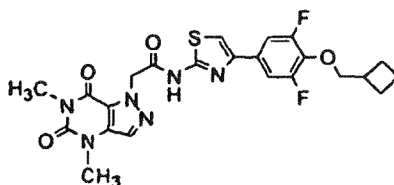
- 45 *N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante acoplamiento del Intermedio 9 (70 mg, 0,389 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (203 mg, 0,466 mmol) en presencia de NaH (23 mg, 0,586 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04 (s, 9 H), 3,21 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,75-7,91 (m, 4 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 535,23 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 81

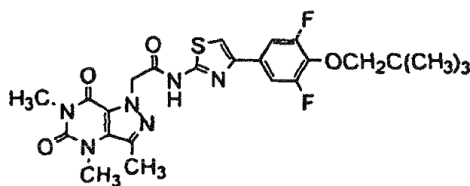
N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (100 mg, 0,555 mmol) con 2-bromo-*N*-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (278 mg, 0,666 mmol) en presencia de NaH (33 mg, 0,832 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 55 mg del producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,78-1,92 (m, 4 H), 2,00-2,06 (m, 2 H), 2,65-2,72 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 4,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 12,77 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 517,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

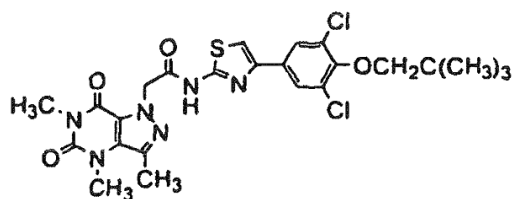
25 *N*-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 10 (50 mg, 0,257 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-acetamida (118 mg, 0,283 mmol) en presencia de NaH (12 mg, 0,308 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 19 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (s, 9 H), 2,50 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 12,74 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 533,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

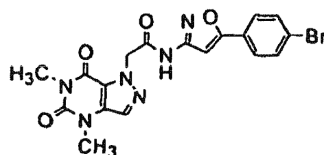
40 *N*-[4-(3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilo)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 10 (50 mg, 0,257 mmol) con 2-bromo-*N*-[4-(3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)]-1,3-tiazol-2-il}-acetamida (127 mg, 0,283 mmol) en presencia de NaH (15 mg, 0,385 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 25 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,07 (s, 9 H), 2,50 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 12,74 (s ancho, 1 H), APCI-MS (*m/z*) 565,32 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

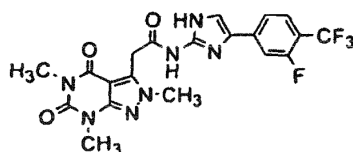
N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmol) con 2-bromo-*N*-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]acetamida (144 mg, 0,399 mmol) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmol) en DMF seca (5,0 ml) para dar 40 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,22 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 5,42 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,88 (s, 1H), 11,60 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*) 459,08 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)acetamida



A una solución agitada de 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-amina (Intermedio 11) (104 mg, 0,428 mmol) en tolueno seco (4 ml), se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (12 mg, 1,401 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La Etapa 6 del Intermedio 8 (100 mg, 0,356 mmol) se añadió a la anterior mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente en agua y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando metanol al 2 % en cloroformo para dar 23 mg de producto en forma de un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,18 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,70-7,81 (m, 3 H), 11,76 (s ancho, 1 H), 11,94 (s ancho, 1 H); APCI-MS (*m/z*): 480,17 (M+H)⁺.

Actividad farmacológica

Los ejemplos ilustrativos de la presente invención son revisados en cuanto a la actividad del TRPA1 según un procedimiento modificado descrito en (a) Toth, A. et al., *Life Sciences*, **2003**, 73, 487-498. (b) McNamara C, R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, de EE.UU., **2007**, 104, 13525-13530. La revisión de los compuestos puede llevarse a cabo por otros métodos y procedimientos conocidos por personas expertas en la técnica.

Revisión de antagonista de TRPA1 usando el ensayo de la prueba de captación de ⁴⁵Calcio

La inhibición de la activación del receptor de TRPA1 se midió como inhibición de isotiocianato de alilo (AITC) inducido por la captación celular del calcio radioactivo. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para preparar solución patrón 10 mM y después se diluyó usando un medio simple con BSA 0,1% y CaCl₂ 1,8 mM para

5 conseguir la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción era de 0,5% (v/v). Las células CHO que expresan TRPA1 humana se desarrollaron en medio F-12 DMEM con FBS 10%, solución al 1% de penicilina-estreptomina, 400 µg/ml de G-418. Las células se sembraron 24 h antes del ensayo en placas de 96 pocillos para conseguir ~50.000 células por pocillo el día del experimento. Las células se trataron con compuestos de ensayo durante 10 min seguido de la adición de AITC a una concentración final de 30 µM y 5 µCi/ml ⁴⁵Ca²⁺ durante 3 min. Las células se lavaron y lisaron usando un tampón conteniendo 1 % de Triton X-100, 0,1 % de desoxicolato y 0,1% de SDS. La radioactividad en el lisado se midió en un contador Packard Top después de la adición de líquido de centelleo. Las curvas de concentración-respuesta se registraron como un % de respuesta máxima obtenido en ausencia de antagonista de ensayo. El valor de IC₅₀ se calculó a partir de la curva concentración-respuesta mediante análisis de regresión no lineal usando un programa informático GraphPad PRISM.

15 Los compuestos preparados se ensayaron usando el anterior procedimiento de ensayo y los resultados obtenidos se dan en la Tabla 3. La inhibición del porcentaje a concentraciones de 1,0 µM y 10,0 µM se da en la tabla junto con los detalles sobre IC₅₀ (nM) de las muestras ensayadas. Los valores de IC₅₀ (nM) de los compuestos se exponen en la Tabla 3 en donde "A" se refiere a un valor de IC₅₀ de menos que 50 nM, "B" se refiere a un valor IC₅₀ en el intervalo de 50,01 a 100,0 nM y "C" se refiere a unos valores de IC₅₀ por encima de 100,0 nM.

20 Tabla 3: Los resultados de cribado *in vitro* resulta de los compuestos de invención

Ejemplos	Inhibición en porcentaje		Valor (intervalo) de IC ₅₀ humano
	a 1,0 µM	a 10,0 µM	
1	23,05	21,39	-
2	35,44	79,51	-
3	94,43	98,77	A
4	34,39	89,77	-
5	55,26	82,29	-
6	42,37	52,84	-
7	35,52	37,28	-
8	91,92	100,00	A
9	60,70	91,28	-
10	91,00	95,30	B
11	96,26	98,07	A
12	97,37	95,97	A
13	86,45	98,82	B
14	92,52	92,54	A
15	76,50	92,50	B
16	94,96	97,14	A
17	33,54	49,94	-
18	38,44	38,71	-
19	72,12	76,86	-
20	22,59	67,70	-
21	11,16	16,23	-
22	81,41	99,41	A
23	87,43	92,21	B
24	93,92	99,43	A
25	68,31	94,76	-

ES 2 456 515 T3

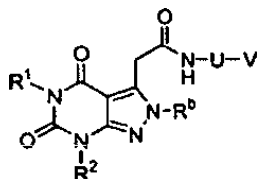
26	95,26	98,27	A
27	87,58	99,15	A
28	99,51	99,68	A
29	95,58	97,08	A
30	93,56	100,00	A
31	87,44	95,35	B
32	92,81	96,32	A
33	0,00	28,30	-
34	88,81	97,01	C
35	64,74	96,79	-
36	35,59	70,11	-
37	52,90	95,44	-
38	57,01	97,80	-
39	4,89	21,09	-
40	48,49	86,22	-
41	37,99	86,55	-
42	41,10	63,14	-
43	30,13	41,58	-
44	27,08	77,03	-
45	93,46	98,87	B
46	89,26	96,58	C
47	98,98	99,45	A
48	92,84	97,51	B
49	52,26	88,46	--
50	0,00	19,84	--
51	57,54	79,68	--
52	37,75	64,81	--
53	97,25	98,63	A
54	97,73	99,61	A
55	92,23	99,15	B
56	96,20	98,16	A
57	43,04	49,81	--
58	94,63	99,25	A
59	97,57	99,33	A
60	93,42	97,19	A
61	86,05	98,33	B
62	90,31	95,76	A
63	95,07	99,74	A
64	97,78	98,29	A

ES 2 456 515 T3

65	12,49	24,64	--
66	45,05	71,55	--
67	57,60	98,43	--
68	91,34	99,43	C
69	97,27	99,75	A
70	91,47	98,76	A
71	78,25	99,28	B
72	85,88	97,67	C
73	99,06	99,91	A
74	92,10	98,78	A
75	99,34	100	A
76	84,32	95,60	C
77	89,48	99,58	B
78	100	99,65	A
79	100	99,99	A
80	99,99	100	A
81	93,95	99,97	A
82	92,85	98,95	B
83	75,59	95,02	A
84	17,24	83,90	--
85	44,10	78,19	---

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

en donde,

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, sustituidos o no sustituidos, (CR^xR^y)_nOR^x, COR^x, COOR^x, CONR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y, (CH₂)_nCHR^xR^y, (CH₂)_nNR^xR^y y (CH₂)_nNHCOR^x;

R^b se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, sustituidos o no sustituidos, (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, -(CH₂)_nNR^xR^y, -(CH₂)_nCHR^xR^y, -(CH₂)_nNR^xR^y, -NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y, -(CH₂)_nNHCOR^x, -(CH₂)_nNH(CH₂)_nSO₂R^x y (CH₂)_nNHSO₂R^x;

U se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclos 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, 1,2,4-triazol, pirimidina, piridina y piridazina;

V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, -NR^xR^y, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, aralquilo, 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 -SO₂NR^xR^y; o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, 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, del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo, sustituidos o no sustituidos;

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

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹, R² y R^b are alquilo (C₁-C₄).

3.- El compuesto según la reivindicación 2, en donde alquilo (C₁-C₄) es metilo.

4.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde U es tiazol, imidazol, isoxazol, pirazol, tiadiazol, o pirimidina y V es arilo sustituido o no sustituido.

5.- El compuesto según la reivindicación 4, en donde arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi.

6.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde U es tiazol, y V es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, isobutilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

7.- El compuesto seleccionado de:

N-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-acetamida;

2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-acetamida;

2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-acetamida;

2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-acetamida;

- 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-acetamida;
- 5 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- N-[4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 10 N-[[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-[2,4-difluorofenil-3-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida;
- 15 N-[4-[4(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 20 N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 25 N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N-[4-[3,5-dicloro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 30 N-[4-[3,5-dicloro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 35 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 40 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-diclorofenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 45 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[3,5-difluoro-4-[2-(trifluorometil)-benciloxi]-fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(4-[3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)-benciloxi]-fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 50 N-[4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 55 N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N1-[4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 60 N-[4-[2,4-difluoro-3-trifluorometil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- N-[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-tetraidro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida;
- 65

- 5 *N*-[4-(4-ciclobutilometoxi-3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]-pirimidin-5-il)acetamida;
- 5 *N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 10 *N*-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 15 *N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 20 *N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 25 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 30 2-(7-bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il)-*N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida;
- 35 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}acetamida;
- 40 *N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}acetamida;
- 45 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dietiloamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}acetamida;
- 50 *N*-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 55 *N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 60 *N*-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 65 *N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida;
- 2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3,*d*]pirimidin-1-il)-*N*-{4-[3-fluoro-4-trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il} acetamida;
- N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida;
- N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida;
- N*-{4-[2,4-difluoro-3-trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-1-il)acetamida;

N-{4-[4(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

5 *N*-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

N-{4-[3,5-difluoro-4-isobutoxifenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

10 *N*-{4-[3,5-dicloro-4-isobutoxifenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

15 *N*-{4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

N-{4-[3,5-dicloro-4-isobutoxifenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

20 *N*-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

25 *N*-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

30 *N*-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

N-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

35 *N*-[4-(3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-1-il)acetamida;

40 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable .

8.- El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

45 *N*-[4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

50 *N*-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

55 *N*-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

N-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

60 *N*-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

N-[4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

65 *N*-[4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

acetamida;

N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-[4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

N-{4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

N-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

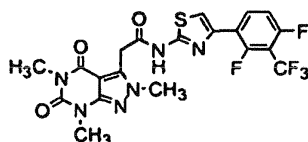
N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida;

N-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)-acetamida; y

N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]-pirimidin-3-il)acetamida;

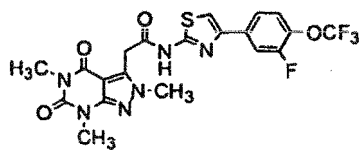
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9.- El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable .

10.- El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable .

- 5 11.- Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más excipientes, vehículos, o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable.
- 12.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o estado asociados con la función de TRPA1 en un paciente.
- 10 13.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la prevención o tratamiento de los síntomas de una enfermedad o estado asociados con la función de TRPA1, se selecciona de dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia pos-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, dolor posterior a un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno por reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, eczema, emesis, úlcera de estómago y duodeno y prurito.
- 15 14.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento del dolor, en donde el compuesto está en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 20 15.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento del dolor, en donde el dolor es dolor crónico, dolor neuropático, dolor reumatoide o dolor osteoartítico.
- 25