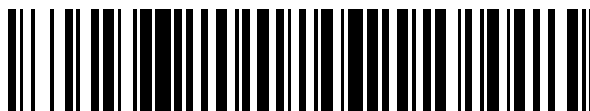


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 196**

51 Int. Cl.:

C07D 277/20 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2008 E 08791776 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2184279**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un compuesto ópticamente activo con actividad agonista del receptor de trombopoyetina, y compuesto intermedio para la misma**

30 Prioridad:

31.07.2007 JP 2007198590

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

05.02.2015

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045 , JP**

72 Inventor/es:

**TAKAYAMA, MASAMI y
KUROSE, NORIYUKI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 528 196 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

Composición farmacéutica que contiene un compuesto ópticamente activo con actividad agonista del receptor de trombopoyetina, y compuesto intermedio para la misma

[Campo técnico]

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo, según se define en la reivindicación adjunta, que tiene una actividad agonista del receptor de trombopoyetina.

[Técnica de antecedentes]

- 10 Dado que trombopoyetina es una citoquina polipéptido que consiste en 332 aminoácidos y fomenta la producción de plaquetas estimulando la diferenciación y la proliferación de un megacariocito a través de un receptor, se anticipa como un agente para la morbilidad de una enfermedad de la sangre acompañada de anomalía del número de plaquetas tal como la trombocitopenia. Una secuencia de nucleótidos de un gen que codifica un receptor de trombopoyetina se describe en el Documento no de Patente 1. En el Documento de Patente 1 y el Documento de Patente 2 también se conocen péptidos de bajo peso molecular que tienen afinidad por el receptor de trombopoyetina, pero la administración oral de estos derivados peptídicos no es generalmente práctica.

- 15 Como un compuesto de bajo peso molecular que tiene afinidad por el receptor de trombopoyetina, un derivado de 1,4-benzotiazepina se describe en el Documento de Patente 3 y el Documento de Patente 4, un derivado de 1-azonaftaleno se describe en el Documento de Patente 5 y un derivado de 1,3-tiazol se describe en los Documentos de Patente 6 a 22.

- 20 [Documento de Patente 1]

Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (JP-A) N° 10-72492

[Documento de Patente 2]

Publicación Internacional WO 96/40750

[Documento de Patente 3]

- 25 Documento JP-A N° 11-1477

[Documento de Patente 4]

Documento JP-A N° 11-152276

[Documento de Patente 5]

Publicación Internacional WO 00/35446

- 30 [Documento de Patente 6]

Documento JP-A N° 10-287634

[Documento de Patente 7]

Publicación Internacional WO 01/07423

[Documento de Patente 8]

- 35 Publicación Internacional WO 01/53267

[Documento de Patente 9]

- Publicación Internacional WO 02/059099
[Documento de Patente 10]
- Publicación Internacional WO 02/059100
[Documento de Patente 11]
- 5 Publicación Internacional WO 02/059100
[Documento de Patente 12]
- Publicación Internacional WO 02/062775
[Documento de Patente 13]
- Publicación Internacional WO 2003/062233
10 [Documento de Patente 14]
- Publicación Internacional WO 2004/029049
[Documento de Patente 15]
- Publicación Internacional WO 2005/007651
[Documento de Patente 16]
- 15 Publicación Internacional WO 2005/014561
[Documento de Patente 17]
- Documento JP-A N° 2005-47905
[Documento de Patente 18]
- Documento JP-A N° 2006-219480
- 20 [Documento de Patente 19]
- Documento JP-A N° 2006-219481
[Documento de Patente 20]
- Publicación Internacional WO 2007/004038
[Documento de Patente 21]
- 25 Publicación Internacional WO 2007/036709
[Documento de Patente 22]
- Publicación Internacional WO 2007/054783
[Documento no de Patente 1]
- Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, vol. 89, págs. 5640-5644
- 30 [Descripción de la invención]

[Problemas a resolver por la invención]

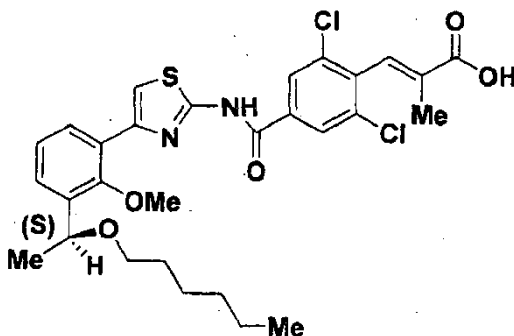
Se proporciona una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo que tiene una actividad agonista del receptor de trombopoyetina, y un agente regulador de la producción de plaquetas que se puede administrar por vía oral.

5 [Medios para resolver los problemas]

A la vista de los puntos anteriores, los autores de la presente invención han continuado estudiando intensamente y, como resultado, encontraron una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el siguiente derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo, que exhibe la excelente actividad agonista del receptor de trombopoyetina, y que exhibe la alta capacidad de absorción oral y/o alta actividad in vivo, un cristal que tiene alta
10 estabilidad y/o alta pureza, así como un compuesto intermedio útil y un cristal del mismo.

Es decir, la presente invención se refiere a

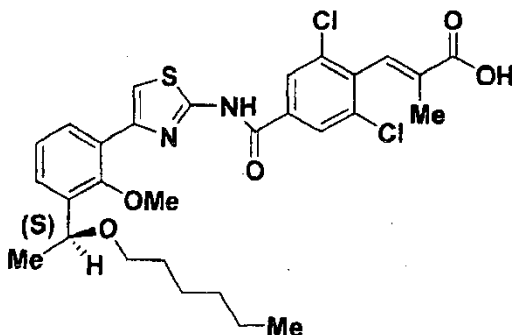
1. Un compuesto representado por la fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

15 2. Un compuesto según se define en el punto 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para uso en la profilaxis o el tratamiento de la trombocitopenia.

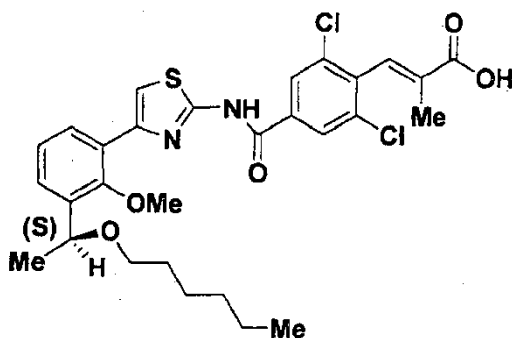
3. Una composición farmacéutica que contiene, en calidad de un ingrediente activo, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:



20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

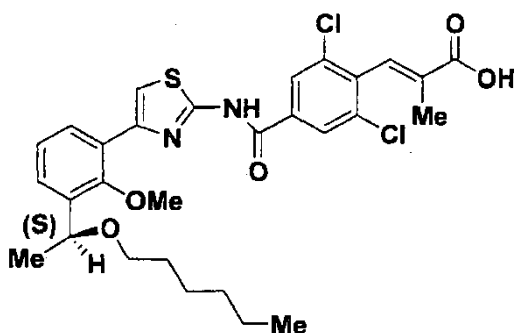
4. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 3, en donde la composición es un agonista del receptor de trombopoyetina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 3, en donde la composición es un agente regulador de la producción de plaquetas.
6. Un cristal de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metilacrílico que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 17,8, 22,5, 23,3 y 24,4 grados, en donde las condiciones de medición de la difracción de rayos X son como sigue: tubo de vacío CuK rayos α , tensión tubular 40 kV, corriente tubular 40 mA o 50 mA.
7. El cristal de acuerdo con el punto 6 que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 17,8, 21,1, 22,5, 23,3, 24,1 y 24,4 grados.
8. El cristal según se define en el punto 6 ó 7 para uso en la profilaxis o el tratamiento de la trombocitopenia.
9. Una composición farmacéutica que contiene, como un ingrediente activo, el cristal según se define en el punto 6 ó 7.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 9, que es un agonista del receptor de trombopoyetina.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 9, que es el agente regulador de la producción de plaquetas.
12. Un cristal de 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 8,1, 16,3,19,2, 20,0, 24,8 y 39,0 grados, en donde las condiciones de medición de la difracción de rayos X son como sigue: tubo de vacío CuK rayos α , tensión tubular 40 kV, corriente tubular 40 mA o 50 mA.
13. Uso de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para producir un medicamento para regular una producción de plaquetas.

14. Un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para uso en regular la producción de plaquetas de un mamífero.

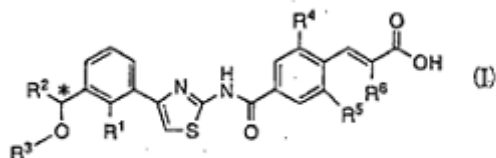
5 15. Uso del cristal según se define en el punto 6 ó 7 para producir un medicamento para regular la producción de plaquetas.

16. Uso del cristal según se define en el punto 6 ó 7 para uso en regular la producción de plaquetas en un mamífero.

En esta memoria se describe, además:

10 1) una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I):

[Fórmula Química I]



15 en donde R¹ representa un átomo de halógeno o alquil C1-C3-oxi; R² representa alquilo C1-C8; R³ representa alquilo C1-C8; R⁴ y R⁵ representan, cada uno independientemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro; R⁶ representa alquilo C1-C3 o alquil C1-C3-oxi; * indica que un átomo de carbono marcado con un asterisco es un carbono asimétrico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

2) La composición farmacéutica de acuerdo con 1), en donde R¹ es metiloxi.

3) La composición farmacéutica de acuerdo con 1) o 2), en donde R⁴ y R⁵ son ambos un átomo de cloro.

4) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de 1) a 3), en donde R⁶ es metilo.

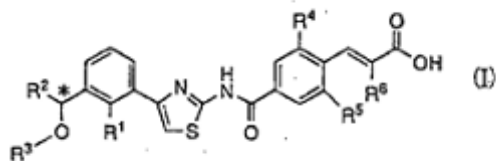
20 5) La composición farmacéutica de acuerdo con 1), en donde R¹ es metiloxi, R⁴ y R⁵ son ambos un átomo de cloro, y R⁶ es un metilo.

6) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de 1) a 5), que es un agonista del receptor de trombopoyetina.

7) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de 1) a 5), que es un agente regulador de la producción de plaquetas.

25 8) Uso de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I):

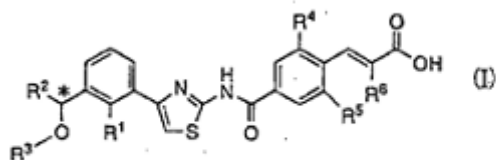
[Fórmula Química 2]



- 5 en donde R¹ representa un átomo de halógeno o alquil C1-C3-oxi; R² representa alquilo C1-C8; R³ representa alquilo C1-C8; R⁴ y R⁵ representan, cada uno independientemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro; R⁶ representa alquilo C1-C3 o alquil C1-C3-oxi; * indica que un átomo de carbono marcado con un asterisco es un carbono asimétrico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para regular una producción de plaquetas.

9) Un método de regular una producción de plaquetas de un mamífero, que comprende administrar una cantidad que exhibe un efecto terapéutico de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I):

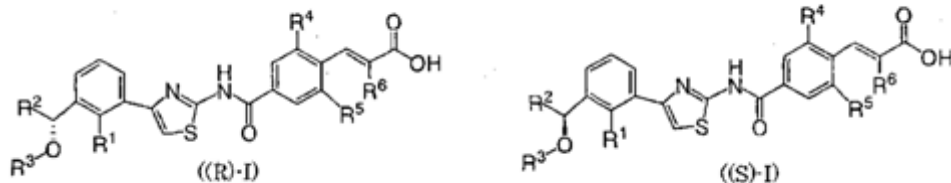
[Fórmula Química 3]



- 10 en donde R¹ representa un átomo de halógeno o alquil C1-C3-oxi; R² representa alquilo C1-C8; R³ representa alquilo C1-C8; R⁴ y R⁵ representan, cada uno independientemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro; R⁶ representa alquilo C1-C3 o alquil C1-C3-oxi; * indica que un átomo de carbono marcado con un asterisco es un carbono asimétrico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo a un mamífero, incluido un ser humano.
- 15 10) Un cristal de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metilacrílico que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de polvo de difracción de rayos X por polvo de 4,2, 6,4, 12,3, 13,2, 23,6, 23,8 y 24,7 grados.
- 20 11) Un cristal de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metilacrílico ácido que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de polvo de difracción de rayos X por polvo de 17,8, 21,1, 22,5, 23,3, 24,1 y 24,4 grados.
- 12) Un cristal de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metilacrílico que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de polvo de difracción de rayos X por polvo de 13,6, 16,1, 21,2, 23,4 y 24,5 grados.
- 25 13) Una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el cristal del compuesto ópticamente activo según se define en uno cualquiera de 10) a 12), el cristal de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de un solvato del mismo.
- 14) La composición farmacéutica de acuerdo con 13), que es un agonista del receptor de trombopoyetina.
- 15) La composición farmacéutica de acuerdo con 14), que es un agente regulador de la producción de plaquetas.
- 30 16) Uso del cristal según se define en uno cualquiera de 10) a 12) para la fabricación de un medicamento para regular una producción de plaquetas.

- 17) Un método de regular una producción de plaquetas de un mamífero, que comprende administrar una cantidad que exhibe un efecto terapéutico del cristal según se define en uno cualquiera de 10) a 12) a un mamífero, incluido un ser humano.
- 5 18) Un cristal de (S)-4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilamina que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 10,3, 17,7, 18,2, 18,5 y 23,1 grados.
- 19) Un cristal de (S)-(-)-4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 12,5, 13,0, 13,6, 16,4, 23,0 y 24,3 grados.
- 20) Un cristal de 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metil-metacrilato de etilo que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 8,1, 16,3, 19,2, 20,0, 24,8 y 39,0 grados.
- 10 21) un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo como un agente regulador de la producción de plaquetas.
- 22) un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato para regular una producción de plaquetas.
- 15 23) El compuesto ópticamente activo de acuerdo con 21) o 22), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde R^1 es metiloxi.
- 24) El compuesto ópticamente activo de acuerdo con 21) o 22), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde R^4 y R^5 son ambos un átomo de cloro.
- 25) El compuesto ópticamente activo de acuerdo con uno cualquiera de 1) a 3), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde R^6 es metilo.
- 20 26) El compuesto ópticamente activo de acuerdo con 21), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde R^1 es metiloxi, R^4 y R^5 son ambos un átomo de cloro y R^6 es metilo.
- El significado de cada uno de los términos y expresiones se explicará a continuación. Cada uno de los términos y expresiones se utiliza como sentido unificado en esta memoria, y se utiliza en el mismo significado cuando se utiliza solo o cuando se utiliza en combinación con otros términos y expresiones.
- 25 En esta memoria, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.
- En esta memoria, el "alquilo" incluye un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, de un número de carbonos de 1 a 8. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo o similares. Preferiblemente, se ejemplifica alquilo C1-C6. Además, se prefiere alquilo C1-C4. En particular, cuando se designa un número de carbonos, se quiere dar a entender "alquilo" que tiene un número de carbonos en el intervalo de números.
- 30 En esta memoria, ejemplos de "alquiloxi" incluyen metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi o similares. Preferiblemente, se ejemplifica alquil C1-C6-oxi. Además, se prefiere alquil C1-C4-oxi. En particular, cuando se designa un número de carbonos, se quiere dar a entender "alquiloxi" que tiene un número de carbonos en el intervalo de números.
- 35 En esta memoria, en las fórmulas químicas, un átomo de carbono marcado con * significa un carbono asimétrico. Un compuesto marcado con * significa un isómero óptico, cuya configuración absoluta de un átomo de carbono marcado con * es la configuración R o la configuración S. Por ejemplo, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) incluye un isómero óptico de configuración R ((R) - I) o un isómero óptico de configuración R ((S) - I).
- 40

[Fórmula Química 4]



5 En esta memoria, el "agente regulador de la producción de plaquetas" incluye un agente para la morbilidad de una enfermedad de la sangre acompañada de anomalía del número de plaquetas tal como trombocitopenia (trombocitopenia después de trasplante de células madre hematopoyéticas (tales como el trasplante de médula ósea) y similares, trombocitopenia después de terapia química, anemia hipoplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia adquirida tal como púrpura trombocitopénica idiopática y similares, trombocitopenia congénita tal como deficiencia de trombopoyetina y similares, neumonía vírica (tal como hepatitis C y similares), otra enfermedad hepática (cirrosis hepática)) y similares. Por ejemplo, el agente puede utilizarse para tratar y/o prevenir una anomalía del número de plaquetas debido a la administración de un agente anti-cáncer para el tumor de órgano hematopoyético, tumor sólido o similares. Cuando el número de plaquetas se reduce mediante la administración de un agente anti-cáncer, el agente se puede utilizar como un agente de tratamiento, y cuando se espera una reducción en el número de plaquetas debido a la administración de un agente anti-cáncer, el agente se puede utilizar como un preventivo. Cuando se espera una reducción de plaquetas en una operación quirúrgica cardiovascular (tal como los vasos sanguíneos del corazón), el agente se puede utilizar como un agente terapéutico y/o preventivo.

15 En esta memoria, "se regula la producción de plaquetas" incluye 1) aumento en el número de plaquetas disminuido, 2) mantenimiento del número de plaquetas que disminuirá, y 3) reducción en un grado decreciente del número de plaquetas.

Un grupo sustituyente preferible de R¹ a R⁶ del compuesto representado por la fórmula (I) se representa por (Ia) a (In). Se prefiere un compuesto de una posible combinación de los mismos.

20 R¹ es (Ia) preferiblemente un átomo de halógeno o alquil C1-C3-oxi, (Ib), más preferiblemente un átomo de flúor o metiloxi, y (Ic) lo más preferiblemente metiloxi.

R² es (Id) preferiblemente alquilo C1-C8, y (Ie) más preferiblemente alquilo C1-C6.

R³ es (If) preferiblemente alquilo C1-C8, y (Ig) más preferiblemente alquilo C1-C6.

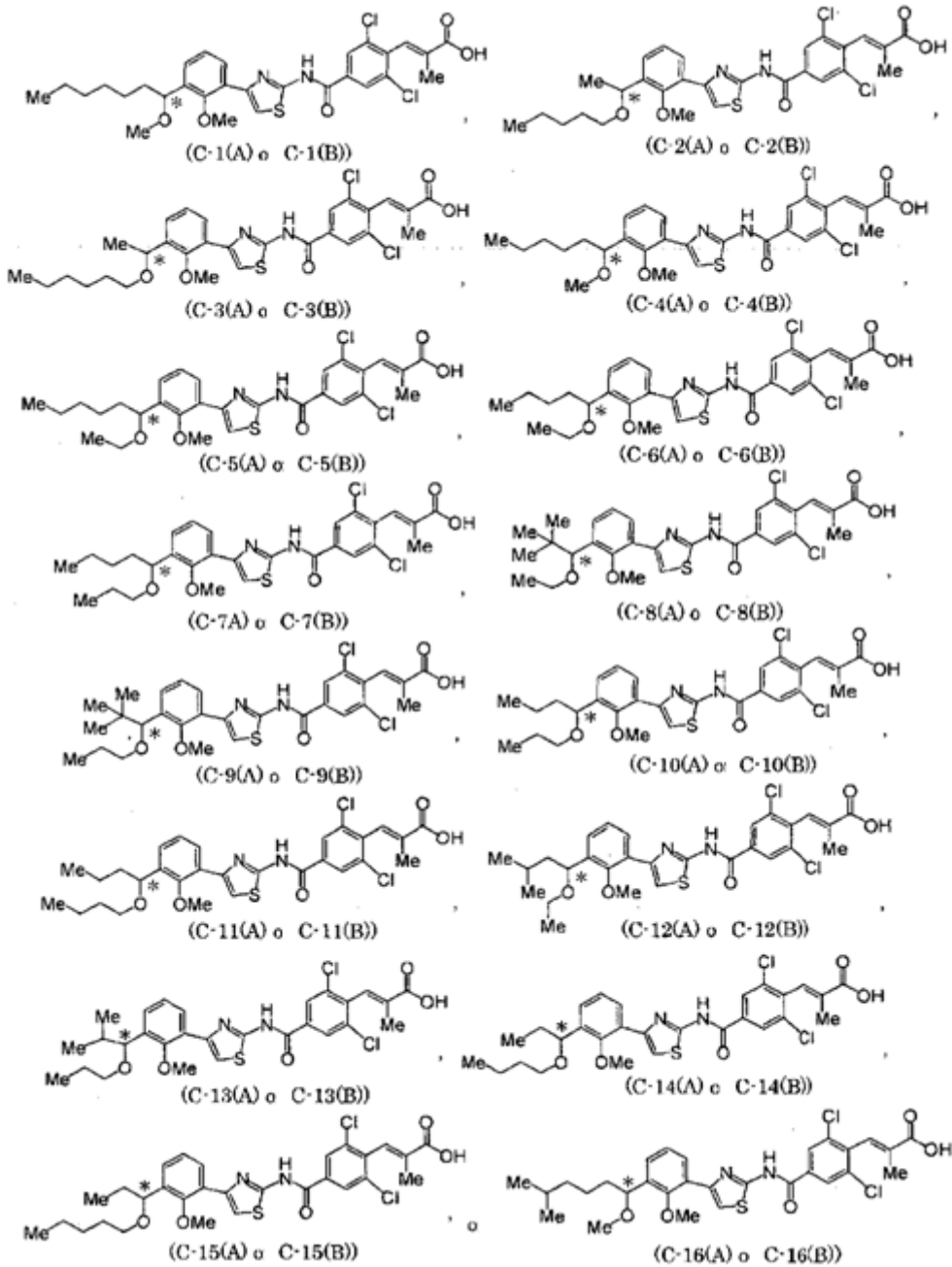
25 R⁴ y R⁵ son ambos el mismo, y son (Ih) preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y (Ii) más preferiblemente un átomo de cloro.

R⁶ es (Ij) preferiblemente alquilo C1-C3 o alquil C1-C3-oxi, (Ik) más preferiblemente alquilo C1-C3, y (Il) lo más preferiblemente metilo.

La rotación óptica de un isómero óptico es (Im) preferiblemente (+) o (-), y (In) más preferiblemente (-).

30 Además, como el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), se prefiere el siguiente compuesto ópticamente activo.

[Fórmula Química 5]



en donde Me representa metilo; * indica que un átomo de carbono marcado con un asterisco es un carbono asimétrico.

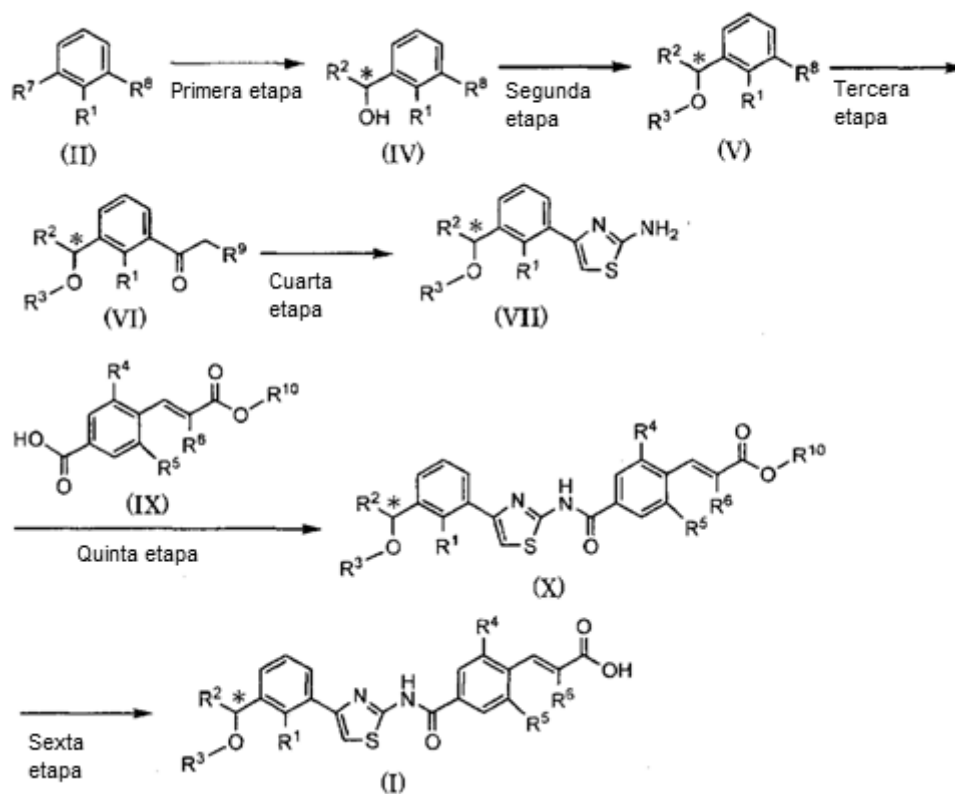
[Efecto de la invención]

- 5 Dado que un derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo que tiene una fuerte actividad antagonista del receptor de trombopoyetina exhibe una alta capacidad de absorción oral y/o una alta actividad in vivo, y tiene una elevada seguridad, una composición farmacéutica que contiene el derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo como un ingrediente activo es útil, en particular, como un agente regulador de la producción de plaquetas. Además, un cristal tiene una alta estabilidad y/o una alta pureza, y un compuesto intermedio tiene una alta estabilidad, y son útiles en la
- 10 producción de un derivado de 4-feniltiazol y/o en la producción de una composición farmacéutica.

El compuesto ópticamente activo de la fórmula (I) se puede sintetizar mediante los siguientes métodos de producción A a F y similares.

Método de producción A

[Fórmula Química 6]



- 5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en 1); R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; R^9 es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo; R^{10} es alquilo C1-C6.

Como un compuesto representado por la fórmula (II) como compuesto de partida, se puede utilizar un producto comercialmente disponible.

- 10 Un método de producción A es un método para producir un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) a partir de un compuesto representado por la fórmula (II) a través de la primera etapa a la sexta etapa.

La primera etapa es una etapa de tratar el compuesto representado por la fórmula (II) con magnesio en un disolvente para producir un reactivo de Grignard, y hacer reaccionar el reactivo con un compuesto representado por la fórmula: R^2 CHO (en donde R^2 es como se define en 1)) para producir un compuesto representado por la fórmula (IV).

- 15 En relación con el compuesto representado por la fórmula (II), el magnesio se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares, y el compuesto representado por la fórmula: R^2 CHO se puede utilizar en 0,5 a 3 equivalentes molares.

Como disolvente se puede utilizar tetrahidrofurano o similar.

- 20 Una temperatura de reacción puede ser de 0°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

La segunda etapa es una etapa de alquilar el compuesto representado por la fórmula (IV) utilizando un agente alquilante en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula (V).

ES 2 528 196 T3

En relación con el compuesto representado por la fórmula (IV), el agente alquilante se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares, y la base se puede utilizar en 0,5 a 5 equivalentes molares.

Como disolvente, se pueden utilizar N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares solos, o mezclándolos.

5 Como base se puede utilizar hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares solos, o mezclándolos.

Una temperatura de reacción puede ser de -10°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

10 La tercera etapa es una etapa de tratar el compuesto representado por la fórmula (V) con cloruro de isopropil-magnesio en un disolvente para producir un reactivo de Grignard, y hacer reaccionar el reactivo con un compuesto representado por la fórmula: $\text{X}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^9$ (en donde R^9 es como se define anteriormente; X es un átomo de halógeno) para producir un compuesto representado por la fórmula (VI).

15 En relación con el compuesto representado por la fórmula (V), cloruro de isopropil-magnesio se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares, y el compuesto representado por la fórmula: $\text{R}^9-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ (en donde R^9 y X son como se definen arriba) o la fórmula: $\text{R}^9-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})$ (OMe) (en donde R es como se define arriba; Me es metilo) se puede utilizar en 0,5 a 3 equivalentes molares.

Como disolvente se puede utilizar tetrahidrofurano o similar.

Una temperatura de reacción puede ser de 0°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

20 La cuarta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VI) con tiourea en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (VII).

En relación con el compuesto representado por la fórmula (VI), tiourea se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares.

Como disolvente se puede utilizar metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares solos, o mezclándolos.

25 Una temperatura de reacción puede ser de 20°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 48 horas.

La quinta etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VII) con un compuesto representado por la fórmula (IX) obtenido en un método de producción B para producir un compuesto representado por la fórmula (X).

30 La presente etapa puede llevarse a cabo utilizando el mismo método que el método descrito en la cuarta etapa de un método A de la Publicación Internacional WO 2005/014561.

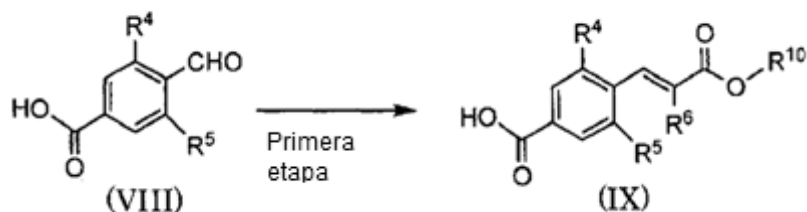
La sexta etapa es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (I) hidrolizando el compuesto representado por la fórmula (X) en un disolvente.

La presente etapa puede llevarse a cabo utilizando el mismo método que el método descrito en la quinta etapa de un método A de la Publicación Internacional WO 2005/014561.

35 El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación. Alternativamente, el compuesto resultante se puede también utilizar en una siguiente reacción sin purificación. Cuando el compuesto obtenido en cada una de las etapas es un compuesto racémico, se obtiene un compuesto ópticamente activo mediante cromatografía en columna utilizando una columna quirral, y cada una de las etapas se puede realizar también utilizándolo.

40 Método de producción B

[Fórmula Química 7]



en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define en 1); R¹⁰ es como se define en un método de producción A.

Como un compuesto representado por la fórmula (VIII) como compuesto de partida se puede utilizar un producto comercialmente disponible.

- 5 Un método de producción B es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (IX) a partir del compuesto representado por la fórmula (VIII). El compuesto representado por la fórmula (IX) se somete a la quinta etapa de un método de producción A, y se somete, además, a la sexta etapa, con ello se puede producir el compuesto representado por la fórmula (I).

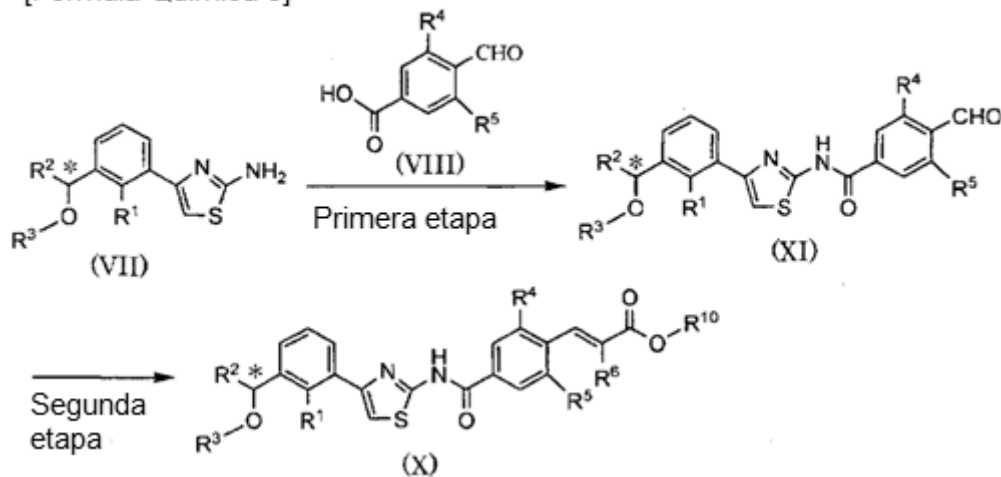
- 10 La presente etapa puede llevarse a cabo utilizando el mismo método que el método descrito en la segunda etapa de un método A de la Publicación Internacional WO 2005/014561.

El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación.

Alternativamente, el compuesto resultante se puede también utilizar en una siguiente reacción sin purificación.

Método de producción C

[Fórmula Química 8]



15

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en 1); R¹⁰ es como se define en un método de producción A.

Como el compuesto representado por la fórmula (VII) como compuesto de partida, se puede utilizar el compuesto producido por un método de producción A.

- 20 Un método de producción C es un método para producir el compuesto representado por la fórmula (X) a partir del compuesto representado por la fórmula (VII) a través de la primera etapa y la segunda etapa. El compuesto representado por la fórmula (X) se puede someter a la sexta etapa de un método de producción A para obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

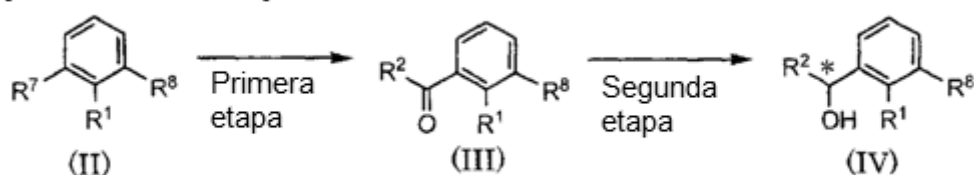
En la primera etapa, utilizando el mismo método que la quinta etapa de un método de producción A, se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (XI) haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VII) y el compuesto representado por la fórmula (VIII).

5 En la segunda etapa, utilizando el mismo método que un método de producción B, se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (X) a partir de un compuesto representado por la fórmula (XI).

El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación. Alternativamente, el compuesto resultante se puede utilizar también en una siguiente reacción sin purificación. Cuando el compuesto obtenido en cada una de las etapas es un compuesto racémico, se obtiene un compuesto ópticamente activo mediante cromatografía en columna utilizando una columna quirál, y utilizándolo se puede también realizar cada una de las etapas.

Método de producción D

[Fórmula Química 9]



en donde R^1 y R^2 son como se define en 1); R^7 y R^8 son como se definen en un método de producción A.

15 Como el compuesto representado por la fórmula (II) como compuesto de partida, se puede utilizar un producto comercialmente disponible.

Un método de producción D es un método para producir el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (IV) a partir del compuesto representado por la fórmula (II) a través de la primera etapa y la segunda etapa. Al someter el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (IV) a la segunda etapa hasta la sexta etapa del método de producción A, se puede obtener el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I).

La primera etapa es una etapa de producir el compuesto representado por la fórmula (IV) mediante tratamiento del compuesto representado por la fórmula (II) con magnesio en un disolvente para producir un reactivo de Grignard, y hacer reaccionar éste con un compuesto representado por la fórmula: $R^2-C(=O)-X$ (en donde R^2 es como se define en 1); X es como se define arriba) o la fórmula: $R^2-C(=O)-N(Me)$ (OMe) (R^2 es como se define en 1); Me es metilo).

25 En relación con el compuesto representado por la fórmula (II), el magnesio se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares, y el compuesto representado por la fórmula: $R^2-C(=O)-X$, en donde R^2 es como se define en 1); X es como se define arriba) o la fórmula: $R^2-C(=O)-N(Me)$ (OMe), en donde R^2 es como se define en 1); Me es metilo se puede utilizar en 0,5 a 3 equivalentes molares.

Como el disolvente, se puede utilizar tetrahidrofurano o similar.

30 Una temperatura de reacción puede ser de 0°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

La segunda etapa es una etapa de reducir de forma asimétrica el compuesto representado por la fórmula (III) con un reactivo reductor asimétrico en un disolvente para producir el compuesto representado por la fórmula (IV). Sometiendo el compuesto representado por la fórmula (IV) a la tercera etapa hasta la sexta etapa del método de producción A, se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

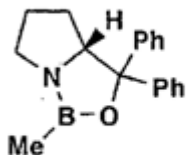
En relación con el compuesto representado por la fórmula (III), el reactivo de reducción asimétrica se puede utilizar en 0,5 a 2 equivalentes molares.

Como el disolvente, tolueno, tetrahidrofurano y similares se pueden utilizar solos, o mezclándolos.

Como reactivo reductor asimétrico se puede utilizar R-CBS o similar.

R-CBS es un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:

[Fórmula Química 10]



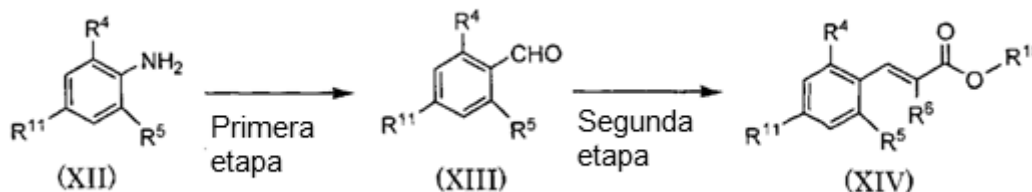
en donde Me es metilo; Ph es fenilo.

- 5 Una temperatura de reacción puede ser de -20°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación. Alternativamente, el compuesto resultante se puede también utilizar en una siguiente reacción sin purificación.

- 10 Método de producción E

[Fórmula Química 11]



en donde R^4 y R^5 son como se define en 1); R^{10} es como se define en un método de producción A; R^{11} es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 15 Como un compuesto representado por la fórmula (XII) como compuesto de partida, se puede utilizar un producto comercialmente disponible.

Un método de producción E es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (XIV) a partir del compuesto representado por la fórmula (XII) a través de una primera etapa y una segunda etapa.

- 20 La primera etapa es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (XIII) diazotando el compuesto representado por la fórmula (XII) con nitrito de sodio en un disolvente en presencia de un ácido, haciendo reaccionar éste con acrilato de alquilo, y sometiendo a ozonólisis al compuesto resultante.

En relación con el compuesto representado por la fórmula (XII), se puede utilizar nitrato de sodio en 0,5 a 3 equivalentes molares, y se puede utilizar acrilato de alquilo en 0,5 a 3 equivalentes molares.

Como el disolvente en la diazotación, se puede utilizar acetona o similar. Como el disolvente en la ozonólisis se puede utilizar diclorometano o similar.

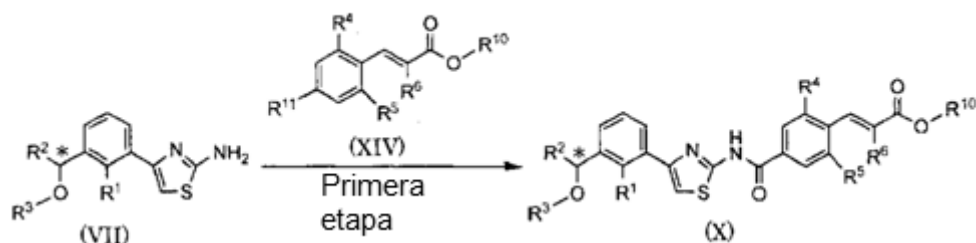
- 25 En la diazotación y la ozonólisis, cada una independientemente, una temperatura de reacción puede ser -78°C a una temperatura de reflujo de un disolvente, y un tiempo de reacción puede ser de 0,5 a 12 horas.

En la segunda etapa, utilizando el mismo método que un método de producción B, se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (XIV) a partir del compuesto representado por la fórmula (XIII).

El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación. Alternativamente, el compuesto resultante se puede también utilizar en una siguiente reacción sin purificación.

Método de producción F

[Fórmula Química 12]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en 1); R^{10} es como se define en un método de producción A; R^{11} es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Como el compuesto representado por la fórmula (VII) como compuesto de partida, se puede utilizar el compuesto producido por un método de producción A.

10 Un método de producción F es un método de condensar el compuesto representado por la fórmula (VII) y el compuesto representado por la fórmula (XIV) para producir el compuesto representado por la fórmula (X). Sometiendo el compuesto representado por la fórmula (X) a la sexta etapa de un método de producción A, se puede obtener el compuesto representado por la fórmula (I).

15 La presente etapa puede llevarse a cabo utilizando el mismo método que el método descrito en la segunda etapa del método C de la Publicación Internacional WO 2005/014561.

20 El compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y purificar por un método general tal como cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y/o destilación. Alternativamente, el compuesto resultante se puede también utilizar en una siguiente reacción sin purificación. Alternativamente, un compuesto ópticamente activo se obtiene mediante cromatografía en columna utilizando una columna quiral, y utilizándolo se puede realizar cada una de las etapas.

En cuanto al cristal del compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), producido por los métodos de producción antes mencionados, el cristal del compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (VII) y el cristal del compuesto representado por la fórmula (IX), se puede obtener un patrón de difracción de rayos X mediante difracción de rayos X por polvo.

25 Dado que el cristal es estable, es de fácil manejo para realizar las etapas de producción anteriores, o para producir una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), y tiene una alta pureza, es un cristal útil para producir una composición farmacéutica.

30 En cuanto al cristal del compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I), el cristal del compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (VII), y el cristal del compuesto representado por la fórmula (IX), se muestra un patrón de difracción de rayos X en los Ejemplos 3 a 5 que se describen más adelante (condición de medición de la difracción de rayos X: tubo de vacío CuK rayos α , tensión tubular 40 kV, corriente tubular 40 mA o 50 mA. $d \sin \theta = n \lambda$ (n es un número entero, d es el espaciado (unidad: Angstrom), θ es el ángulo de difracción (unidad: grados))).

Estos cristales se caracterizan por valores de cada uno de los ángulos de difracción o espaciado.

35 En esta memoria, ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen sales con metales alcalinos (tales como litio, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (tales como magnesio y calcio), amonio, bases orgánicas y aminoácido, o sales con ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico), y sales orgánicas (tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico). Estas sales se pueden formar por métodos normalmente realizados.

En esta memoria, "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico, un hidrato y similares. Cuando se forma un solvato, el compuesto puede ser coordinado con un número arbitrario de moléculas de disolvente.

5 La presente composición farmacéutica exhibe una excelente actividad agonista del receptor de trombopoyetina tal como se describe en los Ejemplos de Ensayo descritos más adelante, y se puede utilizar como un agente (agente regulador de la producción de plaquetas) para la morbilidad de una enfermedad de la sangre acompañada de una anomalía del número de plaquetas tal como trombocitopenia (trombocitopenia después de trasplante de células madre hematopoyéticas (tal como trasplante de médula ósea) y similares, trombocitopenia después de terapia química, anemia hipoplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia adquirida tal como púrpura trombocitopénica idiopática y similares, trombocitopenia congénita tal como deficiencia de la trombopoyetina y similares, neumonía vírica (tal como hepatitis C y similares), otra enfermedad hepática (cirrosis hepática)) y similares. La composición se puede utilizar para tratar y/o prevenir una anomalía del número de plaquetas debido a la administración de un agente anti-cáncer para el tumor de órgano hematopoyético, tumor sólido o similar. La composición se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención de la trombocitopenia en la operación quirúrgica tal como el sistema cardiovascular (tal como los vasos sanguíneos del corazón) o similares.

20 Cuando la presente composición farmacéutica se administra a un ser humano con el propósito de tratar las enfermedades anteriores, se puede administrar por vía oral en forma de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, disoluciones o similares, o se puede administrar por vía parenteral en forma de inyectables, supositorios, agentes absorbentes transdermales, por inhalación o similares. Además, se mezcla una cantidad eficaz del presente compuesto, si fuera necesario, con aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes lubricantes, o similares, que son apropiados para su forma de dosificación, con lo que se puede obtener un preparado farmacéutico. En el caso de los inyectables, el compuesto junto con un soporte adecuado se somete a tratamiento de esterilización para dar preparados.

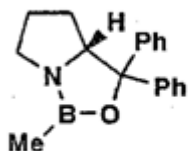
25 Una dosis es diferente dependiendo de la fase de una enfermedad, de la vía de administración, de la edad o del peso de un paciente y, cuando se administra por vía oral a un adulto, es habitualmente de 0,01 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,02 a 10 mg/kg/día, lo más preferiblemente de 0,05 a 5 mg/kg/día.

La presente invención se explicará con más detalle a continuación por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo.

En los Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

R-CBS: compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:

[Fórmula Química 13]



30

en donde Me es metilo; Ph es fenilo.

Me: metilo

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

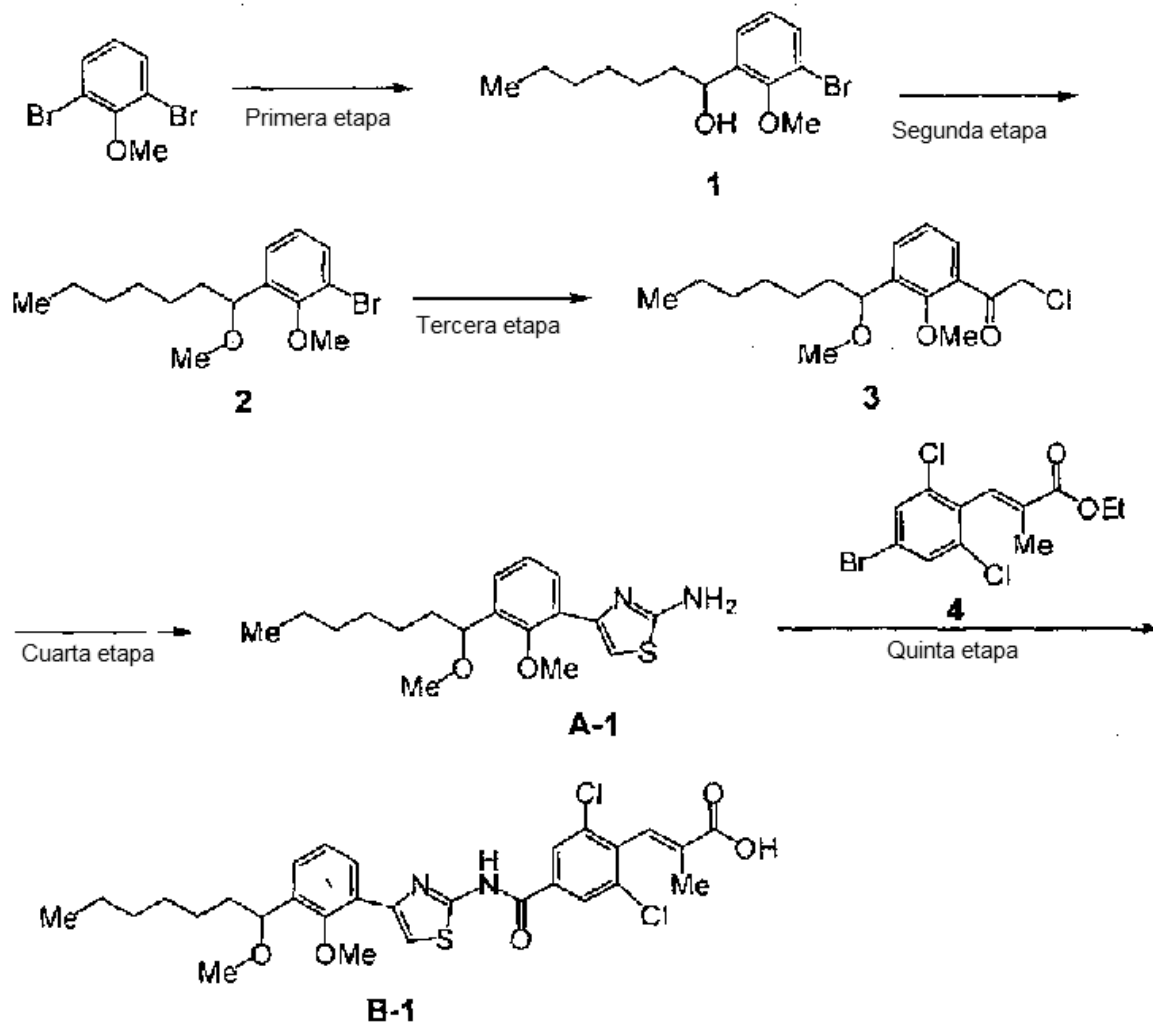
35 DMSO: dimetilformamida

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

[Ejemplos]

Ejemplo de Referencia 1: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-1)

[Fórmula Química 14]



Primera etapa: Síntesis de (RS)-2-bromo-6-(1-hidroxiheptil)anisol (1)

- 5 A una disolución en THF de 2,6-dibromoanisol (10 g, 37,6 mmol) se añadió Mg (0,90 g, 37,6 mmol), y la mezcla se calentó y se agitó a 40°C. Bajo enfriamiento con hielo se añadió, gota a gota, n-heptanal (47,2 g, 41,3 mmol). Disolución acuosa de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción, ésta se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se separó por destilación para obtener 8,95 g de un compuesto (1).

10 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,45-7,48 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, 8,1 Hz), 4,96-5,00 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,25-1,63 (m, 8H), 0,85-0,90 (m, 3H)

Segunda etapa: Síntesis de (RS)-1-bromo-2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)benzeno (2)

(RS)-2-bromo-6-(1-hidroxiheptil)anisol (1, 5,36 g, 17,8 mmol) obtenido en la primera etapa y yodometano (3,0 g, 21,3 mmol) se disolvieron en THF, y a ello se añadió hidruro de sodio (0,78 g, 19,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Después el

disolvente se separó por destilación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 4,92 g de un compuesto (2).

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 4,8 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,27-1,80 (m, 10 H), 0,84 a 0,90 (m, 3H)

5 Tercera etapa: Síntesis de (RS)-2-cloro-1-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]etanona (3)

A una disolución en THF de (RS)-1-bromo-2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)benceno (2, 6,3 g, 20 mmol), obtenido en la segunda etapa, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2M (20 mL). A ello se añadió 2-cloro-N-metiloxi-N-metilacetamida (5,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Después el disolvente se separó por destilación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 2,80 g de un compuesto (3).

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,58-7,61 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 4,72 (dd, 2H, J = 20,8 Hz, 15,9 Hz), 4,54 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 4,8 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,14-1,77 (m, 10H), 0,84-0,90 (m, 3H)

Cuarta etapa: Síntesis de (RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-1)

15 (RS)-2-cloro-1-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]etanona (3, 0,28 g, 0,89 mmol), obtenida en la tercera etapa, y tiourea (0,10 g, 0,89 mmol) se disolvieron en etanol, y la disolución se calentó y agitó. A la disolución de reacción se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, el disolvente se separó por destilación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 0,23 g de un compuesto (A-1).

20 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,34 (dd, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,41 (s ancho, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,24-1,77 (m, 10H), 0,84-0,89 (m, 3H)

Quinta etapa: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxil-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)2-metil-acrílico (B-1)

25 A una disolución en DMF (6 mL) de (RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-1, 330 mg), obtenida en la cuarta etapa, 3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (4, 338 mg), sintetizado en el Ejemplo de Referencia 18 descrito más adelante, y diclorobistrifenilfosfinapaladio (42 mg) se añadió trietilamina (0,56 mL), y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La disolución de reacción se añadió a agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio. Después de separar disolvente por destilación, la purificación mediante cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) proporcionó 540 mg de un sólido. Este sólido se disolvió en THF (3 mL), se añadieron metanol (3 mL) y una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La disolución de reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se separó por destilación, la recristalización con acetato de etilo proporcionó 370 mg de un compuesto (B-1).

35 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,99 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,2 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,24-7,33 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,25-1,69 (m, 10H), 0,83-0,87 (m, 3H)

40 Utilizando el mismo método que el método de síntesis descrito en el Ejemplo de Referencia 1, se sintetizaron los compuestos (A-2) a (A-16), y los compuestos (B-2) a (B-16).

Ejemplo de Referencia 2: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxietil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-2)

(RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxietil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-2)

45 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,8 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,49 (s ancho, 2H), 4,85 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,45 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1,24-1,30 (m, 4H), 0,85-0,90 (m, 3H)

Compuesto (B-2)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 8,32 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 4,87 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 3,55 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,26-1,38 (m, 4H), 0,86-0,90 (m, 3H)

- 5 Ejemplo de Referencia 3: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-3)

(RS)-4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-3)

- 10 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 2H), 4,85 (q, 1H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,45 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,24-1,34 (m, 6H), 0,85-0,89 (m, 3H)

Compuesto (B-3)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,97 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,82 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,16-3,37 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,18-1,51 (m, 11H), 0,82-0,87 (m, 3H)

- 15 Ejemplo de Referencia 4: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxihexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-4)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,26-1,77 (m, 8H), 0,85-0,90 (m, 3H)

Compuesto (B-4)

- 20 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 4,56-4,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,25-1,69 (m, 8H), 0,83-0,88 (m, 3H)

Ejemplo de Referencia 5: Síntesis de ácido (RS)-(E)-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxihexil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-5)

- 25 (RS)-4-[3-(1-metiloxihexil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-5)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,31-3,42 (m, 2H), 1,16-1,78 (m, 11H), 0,85-0,90 (m, 3H)

Compuesto (B-5)

- 30 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,97 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 4H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 1,69 (s, 3H), 1,03-1,69 (m, 11H), 0,84-0,88 (m, 3H)

Ejemplo de Referencia 6: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxipentil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-6)

(RS)-4-[3-(1-etiloxipentil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-6)

- 35 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,26 (s ancho, 2H), 4,67-4,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,27 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

Compuesto (B-6)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,67 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,26 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,68 (s, 3H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

5 Ejemplo de Referencia 7: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxipentil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-7)

(RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxipentil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-7)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,26 (s ancho, 2H), 4,67-4,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,27 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

10 Compuesto (B-7)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,67 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,68 (s, 3H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

15 Ejemplo de Referencia 8: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetilpropil-1-etiloxi)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-8)

(RS)-4-[3-(2,2-dimetilpropil-1-etiloxi)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-8)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,73 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,26 (s ancho, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,90 (s, 9H).

Compuesto (B-8)

20 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,40 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,68 (s, 3H), 1,15 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia 9: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-9)

25 (RS)-4-[3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-9)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,26 (s ancho, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,90 (s, 9H).

Compuesto (B-9)

30 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,40 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,68 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo de Referencia 10 Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxibutil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-10)

35 (RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxibutil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-10)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,15 (s ancho, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,19-3,36 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 6H), 0,86-0,98 (m, 6H)

Compuesto (B-10)

40 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s ancho, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,24-7,43 (m, 3H), 4,65-4,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,30-1,80 (m, 9H), 0,84-0,98 (m, 6H)

Ejemplo de Referencia 11 Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxibutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico (B-11)

(RS)-4-[3-(1-butiloxibutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-11)

5 RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,15 (s ancho, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,19-3,36 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 8H), 0,86-0,98 (m, 6H)

Compuesto (B-11)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,01 (s ancho, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,23-7,44 (m, 3H), 4,65-4,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,30-1,78 (m, 11H), 0,83-0,98 (m, 6H)

10 Ejemplo de Referencia 12: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxi-3-metilbutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-12)

(RS)-4-[3-(1-etiloxi-3-metiloxibutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-12)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,15 (s ancho, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30-3,42 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 6H), 0,92-1,02 (m, 6H)

Compuesto (B-13)

15 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s ancho, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,23-7,44 (m, 3H), 4,65-4,72 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,11 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 13: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(2-metil-1-propiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-13)

20 (RS)-4-[2-metiloxi-3-(2-metil-1-propiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-13)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,20 (s ancho, 2H), 4,36 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,15-3,34 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 1H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,83 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

Compuesto (B-13)

25 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s ancho, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 3H), 4,38 (dz, 1H, J = 5,1 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,44-0,55 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 5,7 Hz), 0,81 (d, 3H, J = 5,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 14: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico (B-14)

30 (RS)-4-[3-(1-butiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilamina (A-14)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,39 (s ancho, 2H), 4,58-4,62 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,24-3,37 (m, 2H), 1,30-1,86 (m, 6H), 0,98 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

Compuesto (B-14)

35 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,26-3,30 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,26-1,78 (m, 6H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de Referencia 15: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-15)

(RS)-4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilamina (A-15)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,33 (s ancho, 2H), 4,58-4,62 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,23-3,37 (m, 2H), 1,22-1,86 (m, 8H), 0,98 (t, 3H, J = 7,2), 0,85-0,90 (m, 3H)

5 Compuesto (B-15)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 4,56-4,61 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,25-3,39 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,18-1,77 (m, 8H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

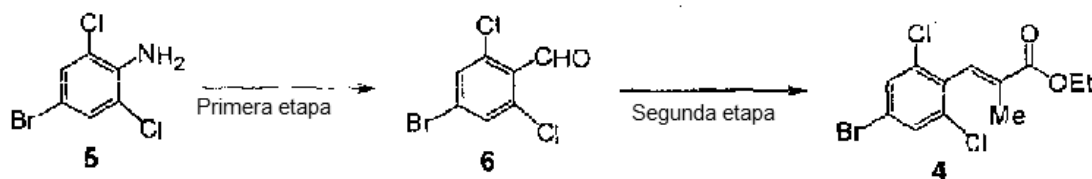
10 Ejemplo de Referencia 16: Síntesis de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxi-5-metilhexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-16)

Compuesto (B-16)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s ancho, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24-7,37 (m, 3H), 4,53-4,57 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 0,87-1,72 (m, 16H).

Ejemplo de Referencia 17: Síntesis de ácido (E)-3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico (4)

[Fórmula Química 15]



15

Primera etapa: Síntesis de 4-bromo-2,6-diclorobenzaldehído (6)

4-bromo-2,6-dicloroanilina (5, 80 g) se disolvió en acetona (640 mL) y se añadió una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% (120 mL), seguido de agitación a 0°C. Se añadió, gota a gota, una disolución acuosa de nitrito de sodio (32 g) (160 mL), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadieron acrilato de metilo (200 mL) y agua (200 mL), seguido de agitación durante 1 hora. A temperatura ambiente se añadió óxido cuproso (2 g), seguido de agitación durante 2 horas. La disolución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (E)-3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (48,5 g). (E)-3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)acrilato de metilo (48,5 g) se disolvió en diclorometano, se introdujo un gas de ozono a -70°C y se realizó la oxidación de ozono. A la disolución de reacción se añadió sulfuro de dimetilo (40 mL), y esto se extrajo con acetato de etilo para obtener 4-bromo-2,6-diclorobenzaldehído (6, 37,2 g).

25

RMN (CDCl₃) δ ppm: 10,42 (s, 1H), 7,58 (s, 2H)

Segunda etapa: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (4)

Fosfonopropionato de trietilo (26,3 g) se disolvió en THF (150 mL), se añadió gota a gota una disolución en THF de hidruro de sodio (6,3 g) y 4-bromo-2,6-diclorobenzaldehído (6, 20 g) obtenido en la primera etapa, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La disolución de reacción se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener (E)-3-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (6, 21,2 g).

30

Punto de fusión: 32°C

RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,52 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,28 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,76 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia) Síntesis de ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (C-1A) y ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (C-1B)

- 5 Ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxihexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-1), obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, se separó mediante columna de HPLC OJ-RH (marca registrada) fabricada por DAICEL (como un disolvente de elución, un disolvente mixto de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético) era obtener un compuesto ópticamente activo (C-1A) y un compuesto ópticamente activo (C-1B).

Compuesto ópticamente activo (C-1A)

Punto de fusión: 162-164°C

- 10 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,99 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,2 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,24-7,33 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,25-1,69 (m, 10H), 0,83-0,87 (m, 3H)

Rotación óptica: +25,6 grados (DMSO, c = 1,000, 25°C)

Compuesto ópticamente activo (C-1B)

- 15 Punto de fusión: 161-164°C

RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,99 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,2 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,24-7,33 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,25-1,69 (m, 10H), 0,83-0,87 (m, 3H)

Rotación óptica: -25,6 grados (DMSO, c = 1,000, 25°C)

- 20 Ejemplo 2 Síntesis de ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (C-3A) (no incluido en la presente invención) y (S)-(-)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (C-3B)

- 25 De acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, un compuesto ópticamente activo (C-3A) y un compuesto ópticamente activo (C-3B) se sintetizaron a partir de ácido (RS)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico (B-3), obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

Compuesto ópticamente activo (C-3A)

Punto de fusión: 139-141°C

- 30 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,97 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,82 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,16-3,37 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,18-1,51 (m, 11H), 0,82-0,87 (m, 3H)

Rotación óptica + 4,5 grados (DMSO, c = 1,001, 25°C)

Compuesto ópticamente activo (C-3B)

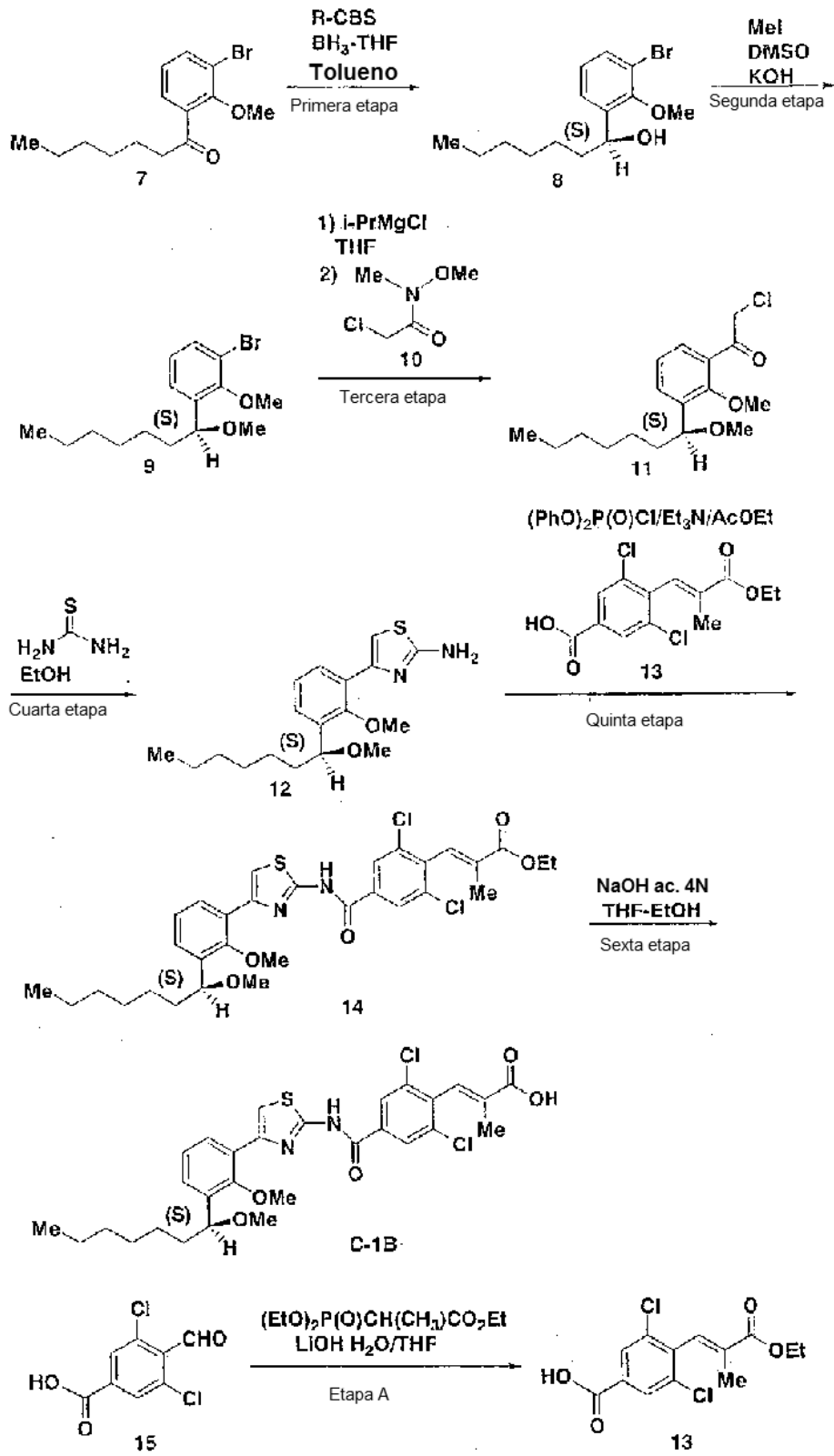
Punto de fusión: 142-145°C

- 35 RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 12,97 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,82 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,16-3,37 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,18-1,51 (m, 11H), 0,82-0,87 (m, 3H)

Rotación óptica -4,5 grados (DMSO, c = 1,001, 25°C)

Ejemplo 3 Síntesis de (C-1B)

[Fórmula Química 16]



Primera etapa: Síntesis de (S)-1-(3-bromo-2-metiloxifenil)heptano-1-ol (8)

Bajo temperatura ambiente se añadió una disolución 1M de borano en THF (48 mL) a una disolución 1M en tolueno de R-CBS (120 mL). Se añadió 1-(3-bromo-2-metiloxifenil)heptano-1-ona (7, 13 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió metanol, un disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía para obtener (S)-1-(3-bromo-2-metiloxifenil)heptano-1-ol (8, 12,86 g, rendimiento 75%).

Rotación óptica: $-22,7 \pm 0,6$ grados (CHCl_3 , $c = 1,008$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,2-1,6 (8H, m), 1,74 (2H, m), 2,09 (1H, s), 3,88 (3H, s), 4,97 (1H, m), 7,01 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz)

Segunda etapa: Síntesis de (S)-1-bromo-2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)benceno (9)

(S)-1-(3-bromo-2-metiloxifenil)heptanos-1-ol (8, 10 g), obtenido en la primera etapa se disolvió en DMSO (42,1 mL), se añadieron una disolución acuosa de KOH al 50% (4,21 mL) y yoduro de metano (3,1 mL) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La disolución de reacción se extrajo con éter isopropílico y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (S)-1-bromo-2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)benceno (9, 8,77 g, 83%).

Rotación óptica: $-70,2 \pm 0,9$ grados (CHCl_3 , $c = 1,050$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,2-1,5 (8H, m), 1,5-1,8 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,51 (1H, m), 7,02 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz)

Tercera etapa: Síntesis de (S)-2-cloro-1-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)etanona (11)

A una disolución en THF de (S)-1-bromo-2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)benceno (9, 12,5 g), obtenida en la segunda etapa, se añadió gota a gota una disolución 2M de cloruro de isopropil-magnesio en THF (44 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después, la disolución de reacción se agitó a 45°C durante 3 horas, se añadió N-metiloxi-N-metil-2-cloroacetamida (10, 3,5 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (S)-2-cloro-1-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)etanona (11).

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,2-1,82 (10H, m), 3,22 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,53 (1H, m), 4,73 (2H, m), 7,24 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz)

Cuarta etapa: Síntesis de (S)-4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-amina (12)

(S)-2-cloro-1-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)etanona (11), obtenida en la tercera etapa, se disolvió en etanol (30 mL), se añadió tiourea (1,4 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La extracción con tolueno y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó (S)-4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-amina (12, 4,22 g, rendimiento 32%).

Rotación óptica: $-54,8 \pm 0,9$ grados (DMSO, $c = 1,045$, 21°C)

RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 0,84 (3H, t, $J = 6,5$ Hz), 1,2-1,5 (8H, m), 1,5-1,8 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,54 (1H, m), 6,99 (2H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz)

Resultados de la difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 1 y en la Tabla.

[Tabla 1]

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|---------|------------|---------------------|
| 10,332 | 8,55452 | 59,8 | 50,4 |
| 10,843 | 8,1527 | 22,5 | 18,9 |

ES 2 528 196 T3

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|--------|---------|------------|---------------------|
| 11,371 | 7,77554 | 11 | 9,2 |
| 12,042 | 7,34333 | 21,4 | 18,1 |
| 12,635 | 7 | 7,7 | 6,5 |
| 14,094 | 6,27838 | 30,1 | 25,3 |
| 14,439 | 6,12951 | 10,7 | 9 |
| 16,016 | 5,52906 | 7,21 | 6,1 |
| 16,386 | 5,40521 | 15,8 | 13,3 |
| 16,888 | 5,24555 | 24,3 | 20,5 |
| 17,665 | 5,01658 | 41,2 | 34,7 |
| 18,209 | 4,86789 | 34,2 | 28,8 |
| 18,515 | 4,78822 | 119 | 100 |
| 19,729 | 4,49608 | 12 | 10,1 |
| 20,773 | 4,27259 | 12,3 | 10,3 |
| 21,249 | 4,17792 | 10,3 | 8,6 |
| 21,697 | 4,09268 | 33,2 | 28 |
| 22,049 | 4,02813 | 13,2 | 11,1 |
| 22,734 | 3,90828 | 34,5 | 29 |
| 23,107 | 3,84595 | 103 | 87,1 |
| 23,775 | 3,73934 | 22,9 | 19,3 |
| 24,125 | 3,68592 | 18,2 | 15,3 |
| 24,78 | 3,58996 | 15,1 | 12,7 |
| 25,222 | 3,52804 | 12,9 | 10,9 |

ES 2 528 196 T3

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|---------|------------|---------------------|
| 25,44 | 3,4983 | 10,9 | 9,2 |
| 26,026 | 3,42082 | 16,6 | 14 |
| 26,761 | 3,3285 | 7,58 | 6,4 |
| 27,268 | 3,26785 | 17,9 | 15 |
| 27,802 | 3,20621 | 8,34 | 7 |
| 28,719 | 3,10589 | 10,3 | 8,6 |
| 30,86 | 2,89516 | 5,89 | 5 |
| 32,688 | 2,73725 | 6,74 | 5,7 |
| 34,001 | 2,63449 | 7,14 | 6 |
| 34,988 | 2,5624 | 6,58 | 5,5 |
| 35,352 | 2,53689 | 5,72 | 4,8 |
| 36,223 | 2,47782 | 5,94 | 5 |
| 37,466 | 2,39845 | 8,53 | 7,2 |
| 38,218 | 2,35294 | 15,8 | 13,3 |
| 39,065 | 2,30387 | 5,44 | 4,6 |
| 39,546 | 2,27693 | 6,48 | 5,5 |

Ángulo de difracción del pico principal: $2\theta = 10,33, 17,7, 18,2, 18,5$ y $23,1$ grados

Quinta etapa: Síntesis de acrilato de (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metilo (14)

- 5 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (13, 3,82 g), obtenido en la siguiente etapa A se disolvió en acetato de etilo (40 mL), se añadieron cloruro de ácido difenoxifosfórico (3 g) y trietilamina (4,2 mL), y se añadió (S)-4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-amina (12, 4 g), obtenida en la tercera etapa, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución de reacción se extrajo con acetato de etilo y, después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, se obtuvo (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazo-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrilato de etilo (14, 7,0 g, rendimiento 95%).
- 10

Rotación óptica: $-24,1 \pm 0,6$ grados (CHCl_3 , $c = 1,040$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,2-1,8 (10H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77 (3H, d, J = 1,4 Hz), 3,23 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,56 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz), 7,88 (2H, s), 10,42 (1H, s ancho)

5 Sexta etapa: Síntesis de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrílico (C-1B)

10 (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrilato de etilo (14,6,76 g), obtenido en la quinta etapa, se disolvió en THF (20 mL) y etanol (20 mL), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de 4 mol/L (13,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El residuo de extracción se recrystalizó con metanol para obtener ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(2-metiloxi-3-(1-metiloxiheptil)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrílico (C-1B, 5,8 g, rendimiento 88%).

Rotación óptica: $-33,3 \pm 0,6$ grados (CHCl_3 , $c = 1,067$, 21°C)

15 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,22-1,82 (10H, m), 1,86 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,27 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,61 (1H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,5 Hz, J = 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,32 (2H, s), 13,3 (2H, s ancho)

Resultados de difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 2.

Ángulo de difracción del pico principal $2\theta = 4,2, 6,4, 12,3, 13,2, 23,6, 23,8$ y $24,7$ grados

Etapa A: Síntesis de 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (13)

20 Fosfonopropionato de trietilo (4,5 g) se disolvió en THF (15 mL), se añadió hidruro de sodio (1,59 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la disolución se añadió una disolución obtenida al disolver ácido 3,5-dicloro-4-formil-benzoico (3,9 g) en THF (10 mL), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora y 20 minutos. La disolución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y un disolvente se separó por destilación hasta que el peso, incluido el peso del disolvente, se convirtió en 11,7 g. El cristal precipitado se separó por filtración y se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y n-heptano (1:2) para obtener 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo (13, 3,98 g).

Punto de fusión: 145°C

RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,07 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,32 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,79 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

Resultados de la difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 3.

[Tabla 2]

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|---------|------------|---------------------|
| 8,108 | 10,8953 | 56,3 | 44,3 |
| 10,78 | 8,20055 | 6,2 | 4,9 |
| 16,257 | 5,44785 | 127 | 100 |
| 19,185 | 4,62239 | 18,4 | 14,5 |
| 19,968 | 4,44294 | 23,9 | 18,8 |
| 22,076 | 4,02312 | 4,88 | 3,8 |

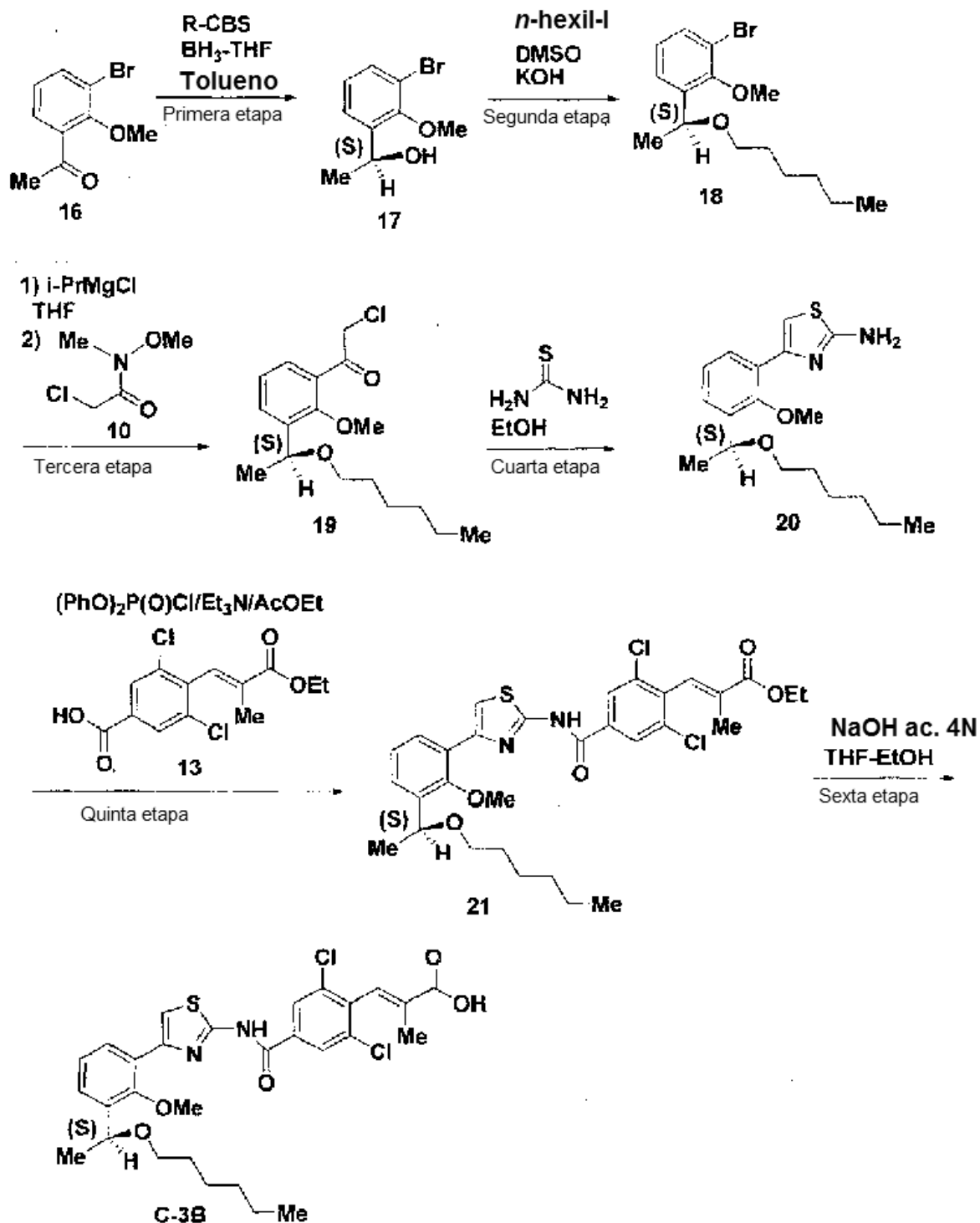
ES 2 528 196 T3

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|---------|------------|---------------------|
| 24,463 | 3,63573 | 12,9 | 10,2 |
| 24,801 | 3,58703 | 30,1 | 23,7 |
| 26,232 | 3,39442 | 15,5 | 12,2 |
| 26,63 | 3,34461 | 6,88 | 5,4 |
| 27,294 | 3,26469 | 8,86 | 7 |
| 27,871 | 3,19848 | 4,55 | 3,6 |
| 30,918 | 2,88984 | 5,05 | 4 |
| 31,317 | 2,85387 | 10,5 | 8,3 |
| 32,152 | 2,78163 | 10,3 | 8,1 |
| 32,84 | 2,72495 | 15,6 | 12,3 |
| 34,166 | 2,62214 | 3,55 | 2,8 |
| 35,122 | 2,55297 | 12,8 | 10,1 |
| 36,042 | 2,48989 | 4,74 | 3,7 |
| 37,931 | 2,37008 | 13,1 | 10,3 |
| 38,508 | 2,33593 | 5,61 | 4,4 |
| 39,028 | 2,30595 | 25 | 19,7 |

Ángulo de difracción del pico principal: $2\theta = 8,1, 16,3, 19,2, 20,0, 24,8$ y $39,0$ grados

Ejemplo 4: Síntesis de (C-3B)

[Fórmula Química 17]



Primera etapa: Síntesis de (S)-1-(3-bromo-2-metiloxifenil)etano-1-ol (17)

Utilizando el mismo método que el de la primera etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (17) a partir del compuesto (16) con un rendimiento de 77%.

ES 2 528 196 T3

Rotación óptica: $-23,5 \pm 0,6$ grados (CHCl_3 , $c = 1,050$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,49 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,33 (1H, s ancho), 3,88 (3H, s), 5,19 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 7,01 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz)

Segunda etapa: Síntesis de (S)-1-bromo-3-(1-hexiloxietilo)-2-metiloxibenceno (18)

- 5 Utilizando el mismo método que el de la segunda etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (18) a partir del compuesto (17) con un rendimiento de 96%.

Rotación óptica: $-29,8 \pm 0,6$ grados (CHCl_3 , $c = 1,055$, 21°C)

- 10 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,2-1,4 (6H, m), 1,42 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,54 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,78 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 7,02 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz)

Tercera etapa y cuarta etapa: Síntesis de (S)-4-(3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil)tiazol-2-amina (20)

Utilizando el mismo método que el de la cuarta etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (19) a partir del compuesto (18), posteriormente, de acuerdo con el mismo método que el de la cuarta etapa, se obtuvo el compuesto (20).

- 15 Compuesto (19)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,2-1,4 (6H, m), 1,45 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,55 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,73 (2H, m), 4,80 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz)

Compuesto (20)

- 20 Rotación óptica: $-4,2 \pm 0,4$ grados (DMSO, $c = 1,025$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,2-1,3 (6H, m), 1,35 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,48 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,78 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 6,99 (2H, s ancho), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz)

Resultados de la difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 4.

- 25 [Tabla 3]

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|----------|------------|---------------------|
| 8,173 | 10,80873 | 22 | 6,3 |
| 10,15 | 8,70733 | 7,99 | 2,3 |
| 12,044 | 7,34226 | 10,3 | 2,9 |
| 12,526 | 7,06085 | 29,7 | 8,5 |
| 12,96 | 6,82519 | 25,5 | 7,3 |
| 13,633 | 6,48972 | 30,2 | 8,6 |
| 15,455 | 5,72849 | 22,7 | 6,5 |

ES 2 528 196 T3

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|--------|---------|------------|---------------------|
| 16,399 | 5,401 | 350 | 100 |
| 16,74 | 5,29166 | 32,3 | 9,2 |
| 17,319 | 5,1161 | 6,26 | 1,8 |
| 17,734 | 4,99722 | 6,53 | 1,9 |
| 18,352 | 4,83027 | 14,1 | 4 |
| 19,025 | 4,66083 | 12 | 3,4 |
| 19,875 | 4,46344 | 20,1 | 5,8 |
| 21,323 | 4,1635 | 9,66 | 2,8 |
| 21,65 | 4,10143 | 12,7 | 3,6 |
| 23,026 | 3,85932 | 47,5 | 13,6 |
| 23,32 | 3,81131 | 18,6 | 5,3 |
| 24,265 | 3,66492 | 56,2 | 16,1 |
| 24,56 | 3,62162 | 24,8 | 7,1 |
| 24,944 | 3,56676 | 9,41 | 2,7 |
| 25,234 | 3,52635 | 7,91 | 2,3 |
| 25,556 | 3,48265 | 8,01 | 2,3 |
| 26,107 | 3,41041 | 16,8 | 4,8 |
| 26,453 | 3,36656 | 26,6 | 7,6 |
| 27,523 | 3,23813 | 9,86 | 2,8 |
| 28,638 | 3,11453 | 5,91 | 1,7 |
| 29,371 | 3,03844 | 5,3 | 1,5 |
| 30,268 | 2,95039 | 5,29 | 1,5 |

| 2θ | valor d | intensidad | intensidad relativa |
|-----------|---------|------------|---------------------|
| 30,78 | 2,90248 | 6,06 | 1,7 |
| 32,347 | 2,76539 | 7,26 | 2,1 |
| 33,111 | 2,70324 | 5,69 | 1,6 |
| 33,774 | 2,65169 | 15,2 | 4,4 |
| 35,952 | 2,49588 | 14 | 4 |
| 36,615 | 2,45222 | 9,01 | 2,6 |
| 36,905 | 2,43363 | 11,2 | 3,2 |
| 38,207 | 2,35362 | 13,7 | 3,9 |
| 38,784 | 2,31991 | 7,98 | 2,3 |

Ángulo de difracción del pico principal: $2\theta = 12,5, 13,0, 13,6, 16,4, 23,0$ y $24,3$ grados

Quinta etapa: Síntesis de (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metilacrilato (21)

- 5 Utilizando el mismo método que el de la quinta etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (21) a partir del compuesto (20) con un rendimiento de 94%.

Rotación óptica: $+4,7 \pm 0,4$ grados (CHCl_3 , $c = 1,07$, 21°C)

- 10 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,2-1,35 (6H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,44 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,57 (2H, m), 1,77 (3H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,30 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,83 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 7,17 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz), 7,89 (2H, s), 10,30 (1H, s ancho)

Sexta etapa: Síntesis de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrílico (C-3B)

- 15 Utilizando el mismo método que el de la sexta etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (C-3B) a partir del compuesto (21) con un rendimiento de 80%.

Rotación óptica: $-7,0 \pm 0,5$ grados (CHCl_3 , $c = 1,040$, 21°C)

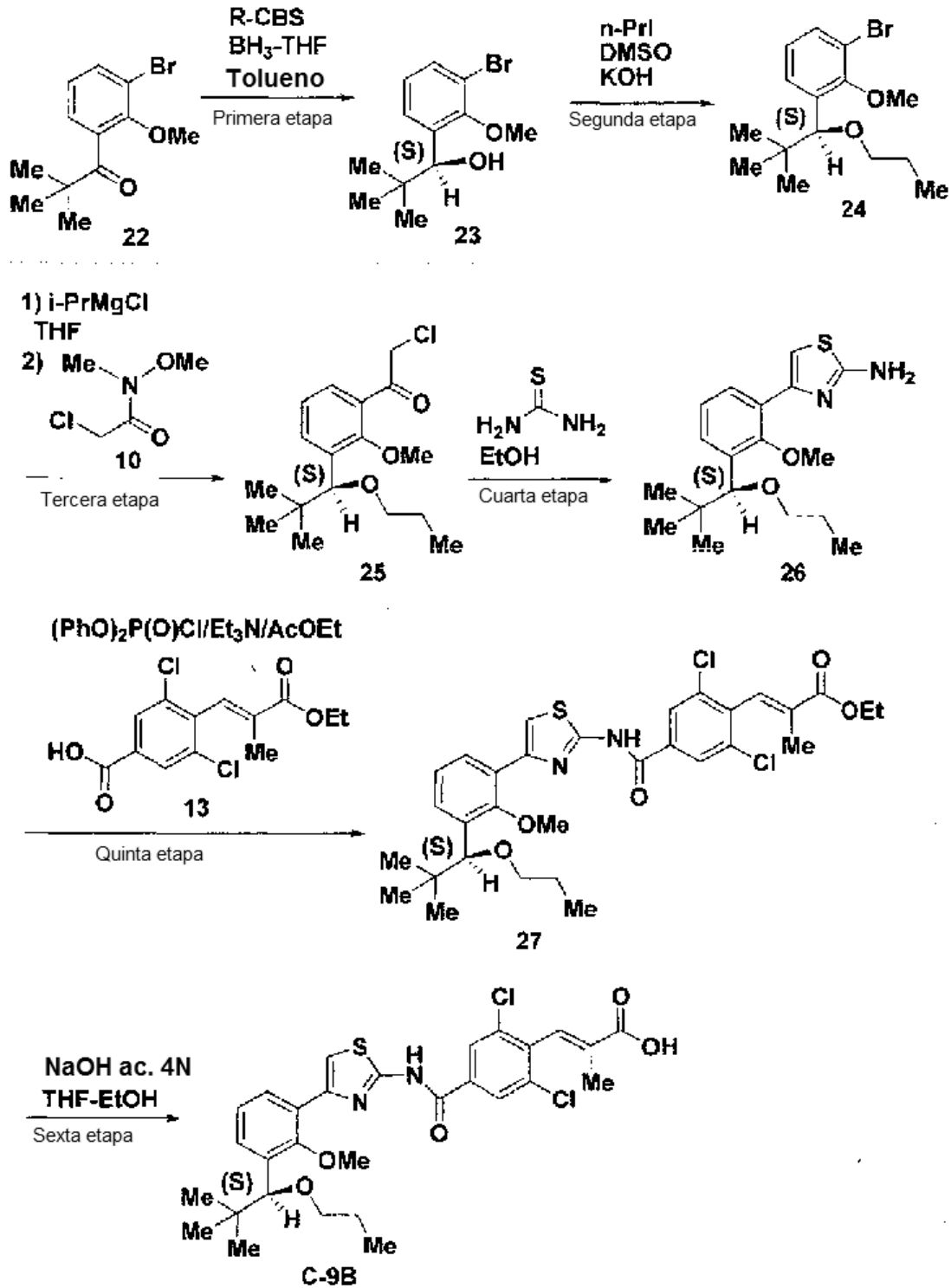
- 20 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,2-1,4 (6H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,52-1,64 (2H, m), 1,86 (3H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,35 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,55 (3H, s), 4,87 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,33 (2H, s), 13,4 (2H, s ancho)

Resultados de la difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 5.

Ángulo de difracción de pico principal: $2\theta = 17,8, 21,1, 22,5, 23,3, 24,1$ y $24,4$ grados

Ejemplo 5 (Ejemplo de Referencia): Síntesis de (C-9B)

[Fórmula Química 18]



Primera etapa: Síntesis de (S)-1-(3-bromo-2-metiloxifenil)-2,2-dimetil-propil-1-ol (23)

Utilizando el mismo método que el de la primera etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (23) a partir del compuesto (22) con un rendimiento de 86%.

Rotación óptica: $-6,1 \pm 0,4$ grados (CHCl_3 , $c = 1,070$, 21°C)

5 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (9H, s), 2,06 (1H, s), 3,83 (3H, s), 4,78 (1H, s), 6,99 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz)

Segunda etapa: Síntesis de (S)-1-bromo-3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxibenceno (24)

Utilizando el mismo método que el de la segunda etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (24) a partir del compuesto (23) con un rendimiento de 84%.

: $3,2 \pm 0,4$ grados (CHCl_3 , $c = 1,080$, 21°C)

10 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (9H, s), 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,56 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,30 (1H, s), 6,98 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz)

Tercera etapa y cuarta etapa: Síntesis de (S)-4-(3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropilo)-2-metiloxifenil) tiazol-2-amina (26)

15 Utilizando el mismo método que el de la tercera etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (25) a partir del compuesto (24) y, posteriormente, de acuerdo con el mismo método que el de la cuarta etapa, se obtuvo el compuesto (26).

Compuesto (25)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,90 (9H, s), 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,57 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,32 (1H, s), 4,71 (2H, m), 7,21 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz)

Compuesto (26)

20 Rotación óptica: $-93,6 \pm 1,2$ grados (DMSO, $c = 1,070$, 21°C)

RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (9H, s), 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,52 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,37 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,14 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz)

25 Quinta etapa: Síntesis de (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metilacrilato (27)

Utilizando el mismo método que el de la quinta etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (27) a partir del compuesto (26) con un rendimiento de 94%.

Rotación óptica: $-79,5 \pm 1,2$ grados (CHCl_3 , $c = 1,010$, 21°C)

30 RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (9H, s), 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,56 (2H, m), 1,76 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,18 (2H, m), 3,53 (3H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,32 (1H, s), 7,08 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz), 7,84 (2H, s), 10,77 (1H, s ancho)

Sexta etapa: Síntesis de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-(4-(3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxi)fenil)tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metil-acrílico (C-9B)

35 Utilizando el mismo método que el de la sexta etapa del Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (C-9B) a partir del compuesto (27) con un rendimiento de 87%.

Rotación óptica: $-61,6 \pm 0,9$ grados (CHCl_3 , $c = 1,018$, 21°C)

RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (9H, s), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,53 (2H, m), 1,69 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,21 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,40 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,7 Hz, J = 2,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 7,4 Hz, J = 2,1 Hz), 8,28 (2H, s), 12,98 (2H, s ancho)

Resultados de la difracción de rayos X por polvo se muestran en la Fig. 6.

5 Ángulo de difracción de pico principal: 2θ = 13,6, 16,1, 21,2, 23,4 y 24,5 grados

Utilizando los mismos métodos que los de los Ejemplos 1 a 5, se pueden sintetizar los siguientes compuestos ópticamente activos (no incluidos en la presente invención).

[Tabla 4]

| Compuesto N° | Nombre del compuesto |
|--------------|---|
| C-2A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxietil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-2B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxietil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-4A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxihexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-4B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxihexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-5A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxihexil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-5B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxihexil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-6A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxipentil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-6B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxipentil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-7A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxipentil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-7B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxipentil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-8A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetilpropil-1-etiloxi)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-8B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetilpropil-1-etiloxi)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |

| Compuesto N° | Nombre del compuesto |
|--------------|---|
| C-9B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(2,2-dimetil-1-propiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-10A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxibutil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-10B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-propiloxibutil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |

[Tabla 5]

| Compuesto N° | Nombre del compuesto |
|--------------|---|
| C-11A | ácido (R)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxibutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico |
| C-11B | ácido (S)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxibutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico |
| C-12A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxi-3-metilbutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-12B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-etiloxi-3-metilbutil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-13A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(2-metil-1-propiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-13B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(2-metil-1-propiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-14A | ácido (R)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico |
| C-14B | ácido (S)-(E)-3-(4-{4-[3-(1-butiloxipropil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-2,6-diclorofenil)-2-metil-acrílico |
| C-15A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-15B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-pentiloxipropil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico |
| C-16A | ácido (R)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxi-5-metilhexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-fenil)-2- |

| Compuesto N° | Nombre del compuesto |
|--------------|--|
| | metil-acrílico |
| C-16B | ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[2-metiloxi-3-(1-metiloxi-5-metilhexil)fenil]tiazol-2-ilcarbamoil}-fenil)-2-metil-acrílico |

Ejemplos de Ensayo

Ejemplo de Ensayo 1: Aislamiento y purificación de la trombopoyetina (TPO)

Los TPOs humanos y de ratón se adquirieron de R&D Systems.

Ejemplo de Ensayo 2: Capacidad de respuesta del receptor de TPO

- 5 La capacidad de respuesta del receptor de TPO del compuesto representado por la fórmula (I) se midió utilizando la cepa de células BaF/hTPOR dependiente de TPO hecha al introducir un gen del receptor de TPO humana en una célula BaF-B03 de acuerdo con el método descrito en Collins et al., J. Cell. Physiol., 137: 293-298 (1988). Una secuencia de nucleótidos de un gen que codifica el receptor de trombopoyetina se describe en Vigon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 5640-5644 (1992). TPO no responde a una célula BaF-B03, que es una cepa parental. Una
- 10 célula BAF/hTPOR proliferada en un medio RPMI con disolución de cultivo WEHI-3 al 10% añadido a la misma se lavó con PBS una vez, se suspendió en un medio RPMI sin solución de cultivo WHEHI-3 añadido a la misma, y las células se sembraron en una microplaca de 96 pocillos a razón de 5×10^4 /pocillo, y a ello se añadió el presente compuesto o TPO. Después de cultivar a 37°C durante 20 horas bajo una atmósfera de 5% de CO₂, se añadió un
- 15 reactivo WST-1 (fabricado por Takara Shuzo, Co., Ltd) que es un reactivo de determinación de la proliferación celular, y la absorción a 450 nm se midió después de 4 horas. Un valor DE₅₀ se definió como una concentración de un compuesto que exhibe una capacidad de respuesta semi-máxima de TPO humana, y un valor de DE₅₀ de cada uno de los compuestos se muestra en la Tabla 6.

[Tabla 6]

| Compuesto N | DE ₅₀ (nM) | Compuesto N | DE ₅₀ (nM) | Compuesto N | DE ₅₀ (nM) |
|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| C-1A | 3,09 | C-3A | 1,40 | C-9B | 0,09 |
| C-1B | 2,08 | C-3B | 1,09 | | |

- 20 Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo in vivo de la eficacia del fármaco utilizando un ratón activado, en el que un sitio de transmembrana de un gen del receptor de TPO de ratón está sustituido con un tipo humano

La presencia o la ausencia de eficacia de los fármacos pueden ser confirmadas administrando continuamente por vía oral un compuesto (C-1A), un compuesto (C-1B), un compuesto (C-3A), un compuesto (C-3B) o un compuesto (C-9B) dos veces al día durante 2 semanas, recogiendo sangre tres días, una semana, dos semanas y tres semanas

25 después del comienzo de la administración inicial, y confirmando que el número de plaquetas se incrementa en comparación con un grupo de administración de Vehículo.

Ejemplo de Preparación

Ejemplo de Preparación 1

Se prepara un gránulo que contiene los siguientes componentes.

- 30 Componente Compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) 10 mg

ES 2 528 196 T3

| | |
|-----------------|--------------|
| Lactosa | 700 mg |
| Almidón de maíz | 274 mg |
| <u>HPC-L</u> | <u>16 mg</u> |
| | 1000 mg |

5 El compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Éstos se mezclan con una máquina mezcladora de tipo V. A un polvo mezclado se añade una disolución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), ésta se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro de poro de 0,5 a 1 mm) y se seca. El gránulo seco resultante se hace pasar a través de un tamiz de vibración (malla 12/60) para obtener un gránulo.

10 Ejemplo de Preparación 2

Se prepara un polvo de relleno de una cápsula que contiene los siguientes componentes.

| | | |
|------------|--|-------------|
| Componente | Compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) 10 mg | |
| | Lactosa | 79 mg |
| | Almidón de maíz | 10 mg |
| 15 | <u>Estearato de magnesio</u> | <u>1 mg</u> |

100 mg

El compuesto representado por la fórmula (I) y lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Éstos y estearato de magnesio se mezclan con una máquina mezcladora de tipo V. 100 mg de 10 trituración se envasa en una cápsula de gelatina dura N° 5.

20 Ejemplo de Preparación 3

Se prepara un gránulo de relleno de una cápsula que contiene los siguientes componentes.

| | | |
|------------|--|-------|
| Componente | Compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) 15 mg | |
| | Lactosa | 90 mg |
| | Almidón de maíz | 42 mg |

| | | |
|----|--------------|-------------|
| 25 | <u>HPC-L</u> | <u>3 mg</u> |
|----|--------------|-------------|

150 mg

El compuesto representado por la fórmula (I) y lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Éstos se mezclan, una solución de HPC-L se añade a un polvo mezclado, y esto se amasa, se granula y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta a un tamaño de partícula, 150 mg de los cuales se introducen en una cápsula de gelatina dura N° 4.

30

Ejemplo de Preparación 4

Se prepara un comprimido que contiene los siguientes componentes.

| | | |
|------------|--|-------|
| Componente | Compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) 10 mg | |
| | Lactosa | 90 mg |
| 35 | Celulosa microcristalina | 30 mg |

| | |
|------------------------------|-------------|
| CMC-Na | 15 mg |
| <u>Estearato de magnesio</u> | <u>5 mg</u> |

150 mg

5 El compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se hacen pasar por un tamiz de malla 60, y se mezclan. El estearato de magnesio se mezcla en un polvo mixto para obtener un polvo mixto de preparación. El polvo mixto presente se comprime directamente para obtener 150 mg de un comprimido.

Ejemplo de Preparación 5

Se prepara una preparación intravenosa como sigue:

| | | |
|----|--|---------|
| 10 | Compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) | 100 mg |
| | Glicérido de ácido graso saturado | 1000 ml |

Una disolución de los componentes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a un tasa de 1 ml por minuto.

[Aplicabilidad industrial]

15 Se ha encontrado que el derivado de 4-feniltiazol ópticamente activo tiene una excelente actividad agonista de la trombopoyetina, exhibe una alta capacidad de absorción oral y/o una alta actividad in vivo, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto como ingrediente activo es eficaz como un agente terapéutico y/o preventivo de una enfermedad de la sangre acompañada de una anomalía en el número de plaquetas en sangre tal como trombocitopenia o similar. Además, se ha encontrado que el cristal tiene una alta estabilidad y/o una alta pureza, y un compuesto intermedio tiene una alta estabilidad, y son útiles en la preparación de un derivado de 4-feniltiazol y/o en la preparación de una composición farmacéutica.

20

[Breve descripción de los dibujos]

25 [Fig. 1] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (12) obtenido en la cuarta etapa del Ejemplo 3. El eje de ordenadas indica una intensidad y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

[Fig. 2] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (C-1B) obtenido en la sexta etapa del Ejemplo 3. El eje de ordenadas indica una intensidad (unidad: cps) y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

30 [Fig. 3] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (13) obtenido en la séptima etapa del Ejemplo 3. El eje de ordenadas indica una intensidad y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

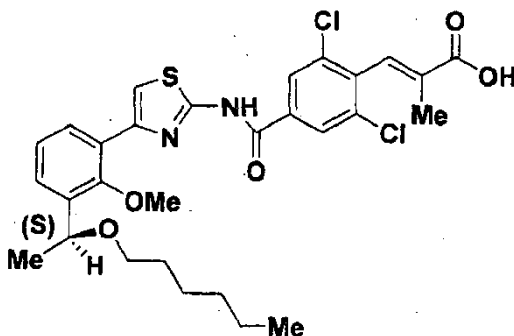
[Fig. 4] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (20) obtenido en la cuarta etapa del Ejemplo 4. El eje de ordenadas indica una intensidad y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

35 [Fig. 5] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (C-3B) obtenido en la sexta etapa del Ejemplo 4. El eje de ordenadas indica una intensidad (unidad: cps) y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

40 [Fig. 6] Un patrón de difracción de rayos X por polvo y un valor pico del mismo del cristal del compuesto (C-9B) obtenido en la sexta etapa del Ejemplo 5. El eje de ordenadas indica una intensidad (unidad: cps) y el eje de abscisas indica el ángulo de difracción (2θ , unidad: grados).

REIVINDICACIONES

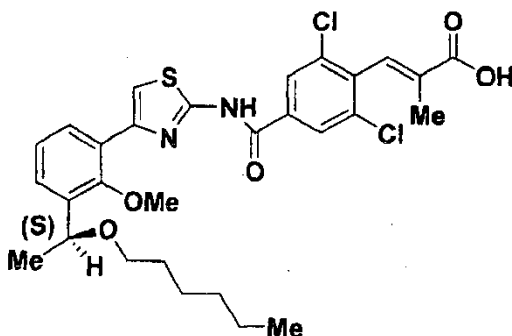
1. Un compuesto representado por la fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5 2. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para uso en la profilaxis o el tratamiento de la trombocitopenia.

3. Una composición farmacéutica que contiene, en calidad de un ingrediente activo, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:



10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición es un agonista del receptor de trombopoyetina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición es un agente regulador de la producción de plaquetas.

15 6. Un cristal de ácido (S)-(E)-3-(2,6-dicloro-4-{4-[3-(1-hexiloxietil)-2-metiloxifenil]tiazol-2-ilcarbamoil}fenil)-2-metil-acrílico que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 17,8, 22,5, 23,3 y 24,4 grados, en donde las condiciones de medición de la difracción de rayos X son como sigue: tubo de vacío CuK rayos α, tensión tubular 40 kV, corriente tubular 40 mA o 50 mA.

20 7. El cristal de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 17,8, 21,1, 22,5, 23,3, 24,1 y 24,4 grados, en donde las condiciones de medición de la difracción de rayos X son como en la reivindicación 6.

8. El cristal según se define en la reivindicación 6 ó 7 para uso en la profilaxis o el tratamiento de la trombocitopenia.

9. Una composición farmacéutica que contiene, como un ingrediente activo, el cristal según se define en la reivindicación 6 ó 7.

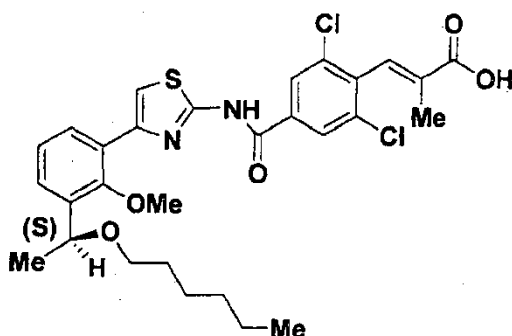
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es un agonista del receptor de trombopoyetina.

5 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es el agente regulador de la producción de plaquetas.

12. Un cristal de 3-(4-carboxi-2,6-diclorofenil)-2-metilacrilato de etilo que tiene un ángulo de difracción 2θ de un pico principal de difracción de rayos X por polvo de 8,1, 16,3, 19,2, 20,0, 24,8 y 39,0 grados, en donde las condiciones de medición de la difracción de rayos X son como sigue: tubo de vacío CuK rayos α , tensión tubular 40 kV, corriente tubular 40 mA o 50 mA.

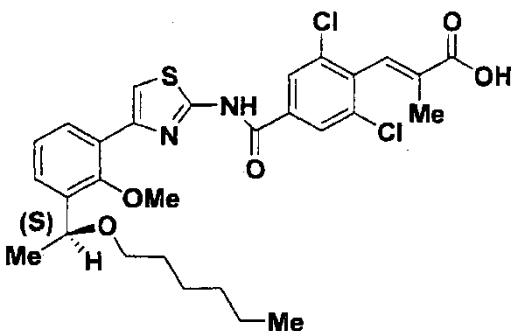
10

13. Uso de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para producir un medicamento para regular una producción de plaquetas.

15 14. Un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula:

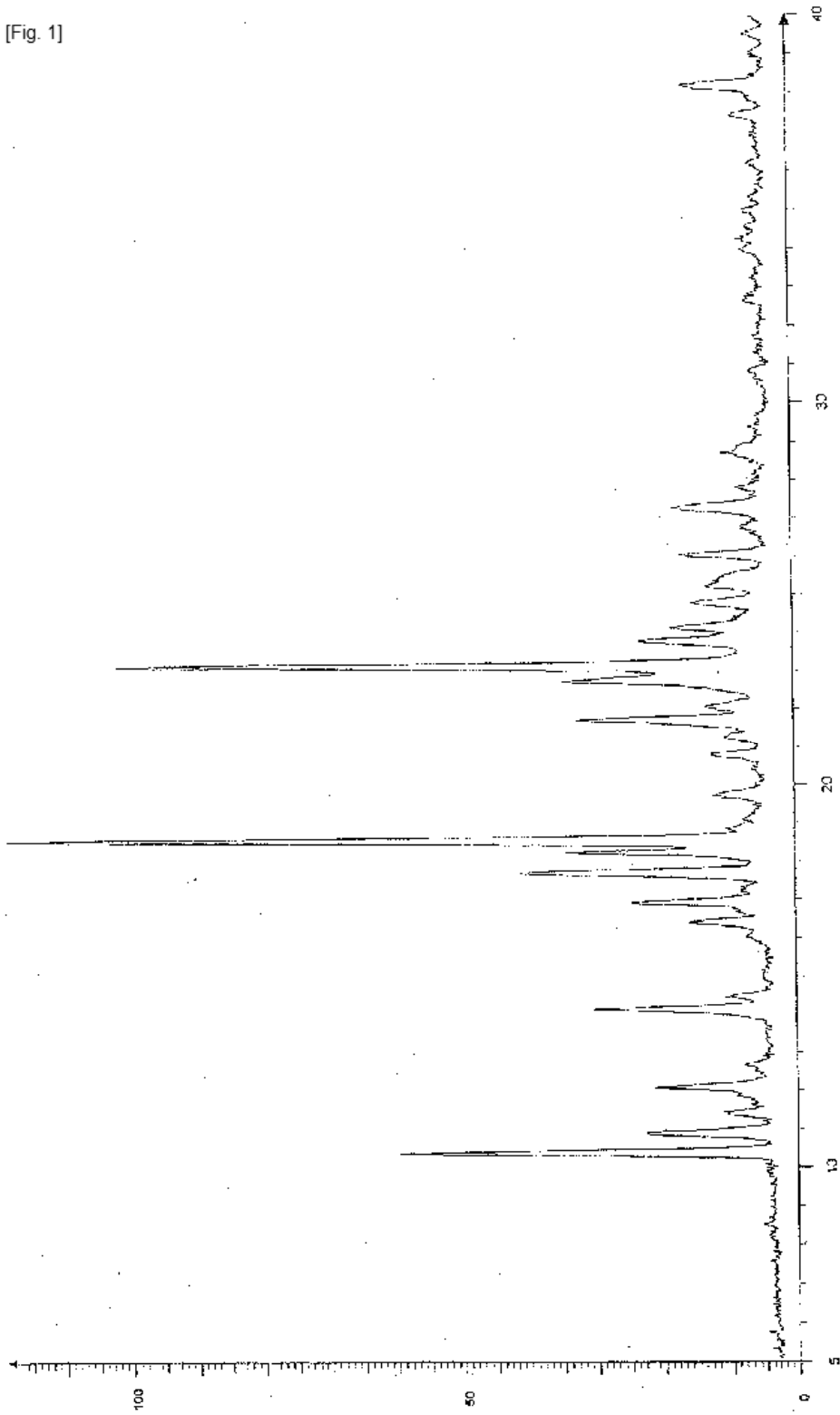


una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para uso en regular la producción de plaquetas de un mamífero.

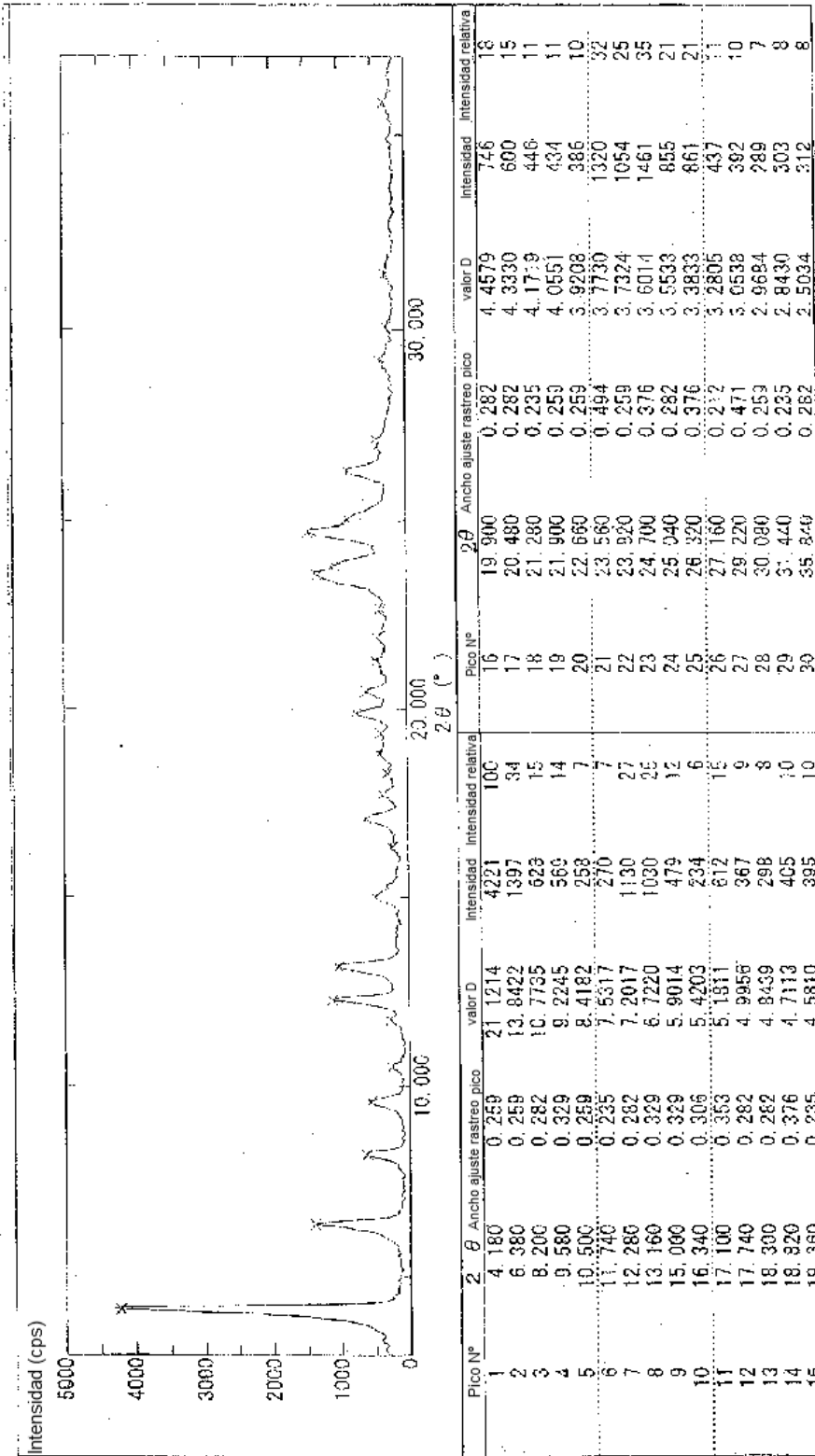
20 15. Uso del cristal según se define en la reivindicación 6 ó 7 para producir un medicamento para regular la producción de plaquetas.

16. Uso del cristal según se define en la reivindicación 6 ó 7 para uso en regular la producción de plaquetas en un mamífero.

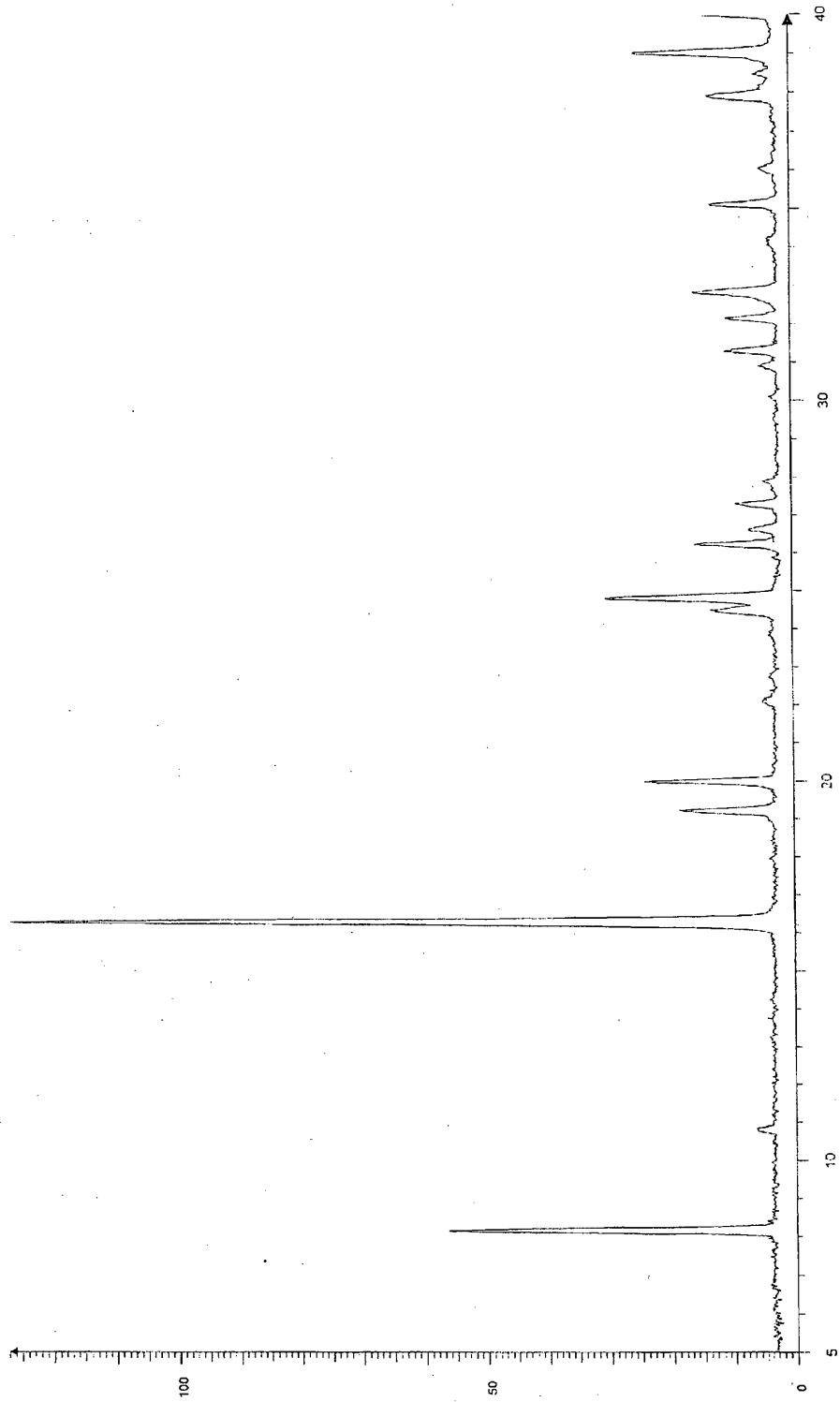
[Fig. 1]



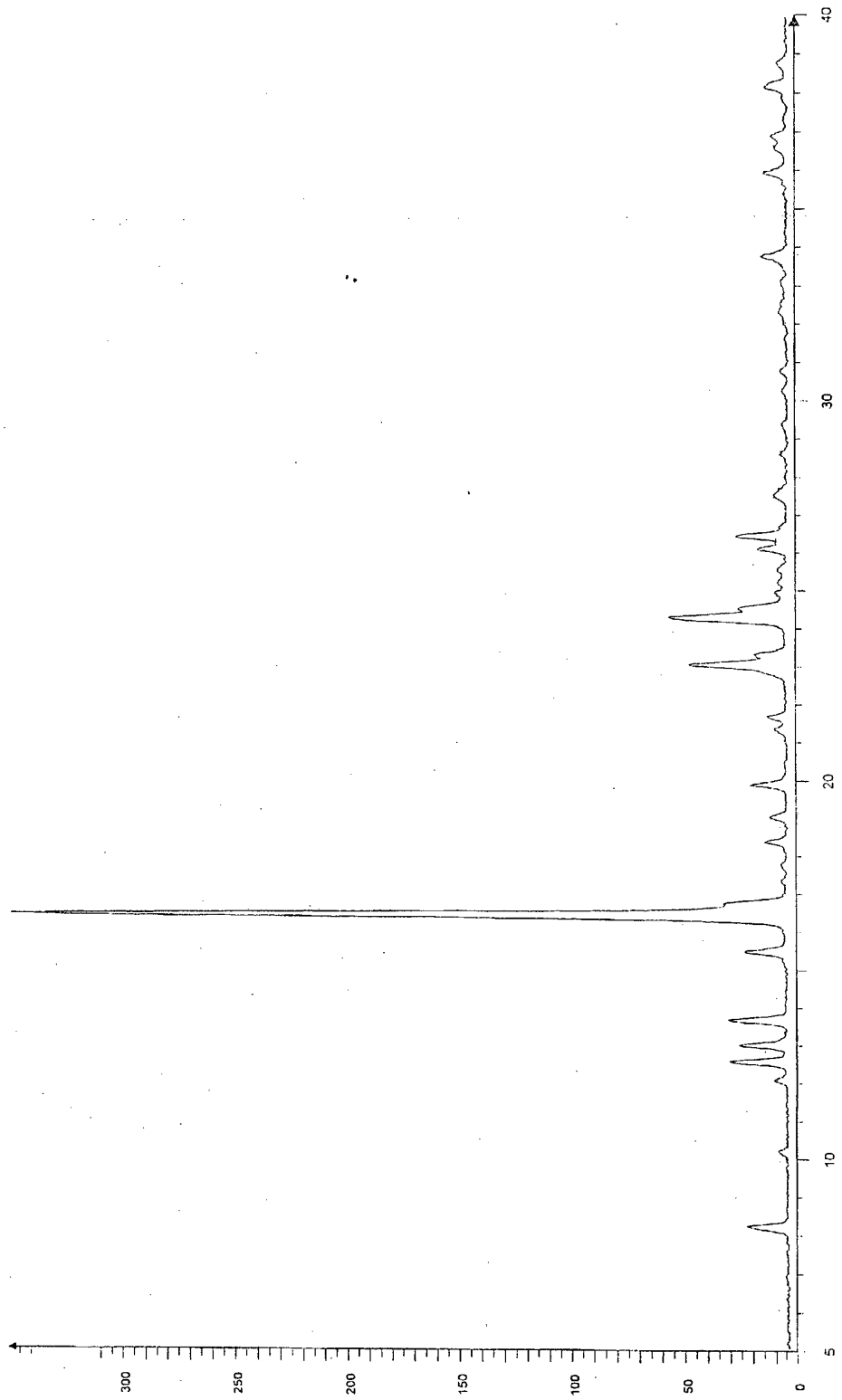
[Fig. 2]



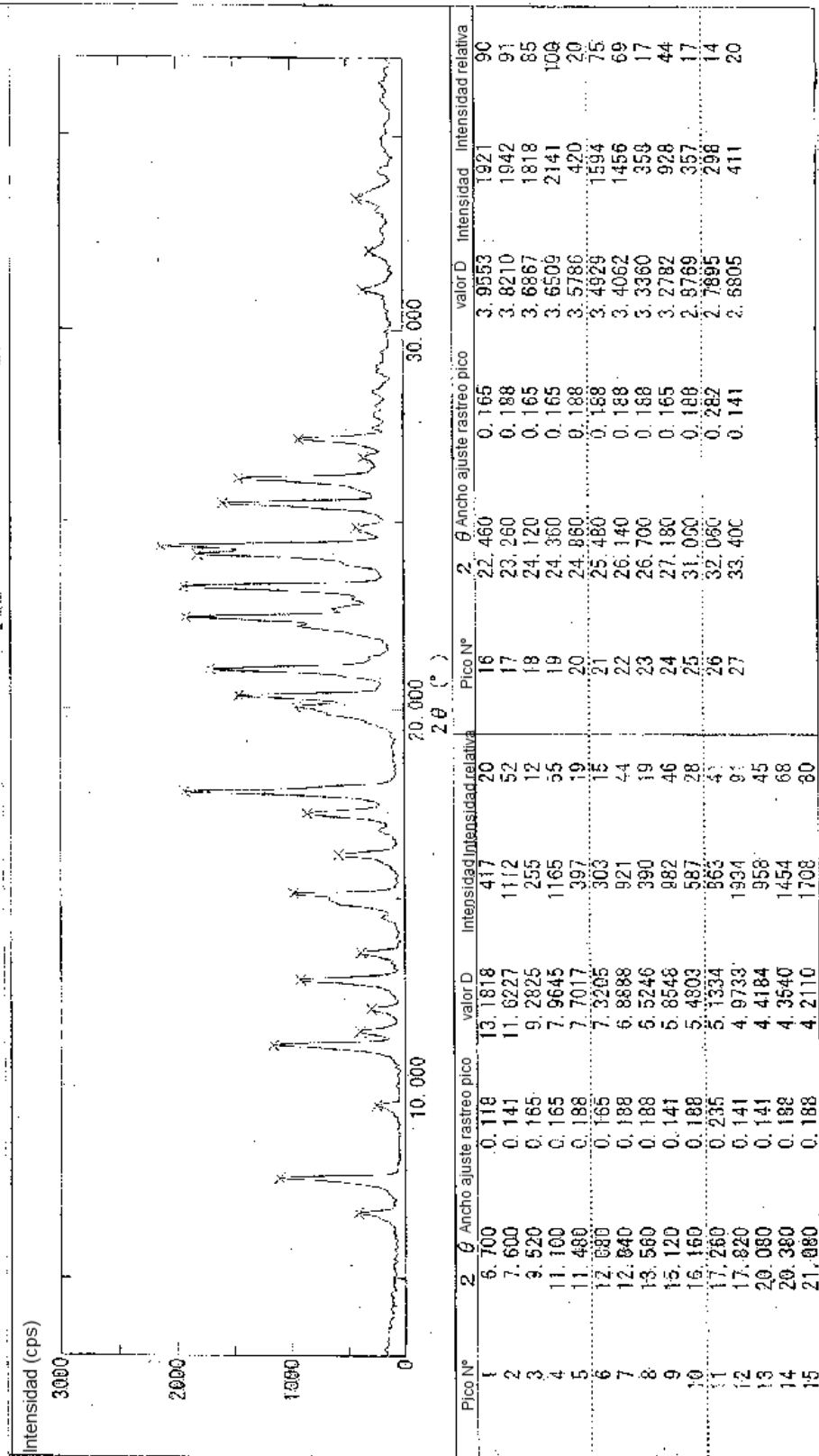
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

