(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 532 386**

(51) Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 13002731 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2634191**

(54) Título: **Procedimiento para preparar derivados de la tienopirimidinadiona**

(30) Prioridad:

23.03.2009 IN MU06652009
21.04.2009 US 171355 P
23.09.2009 IN MU22132009
15.10.2009 US 251994 P
16.12.2009 IN MU29062009
12.01.2010 US 294470 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 386 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

Procedimiento para preparar derivados de la tienopirimidinadiona

Campo técnico

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

Antecedentes de la invención

Los canales o receptores de potencial de receptor transitorio (TRP) son receptores del dolor. Se han clasificado en siete subfamilias: las familias TRPC (canónico), TRPV (vanilloide), TRPM (melastatina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina), TRPA (anquirina, ANKTM1) y TRPN (NOMPC). La familia TRPC se puede dividir en 4 subfamilias (i) TRPC1, (ii) TRPC2, (iii) TRPC3, TRPC6, TRPC7 y (iv) TRPC4, TRPC5 en función de las similitudes funcionales entre secuencias. Actualmente, la familia TRPV tiene 6 miembros, la TRPV5 y la TRPV6 están relacionadas más estrechamente entre ellas que con la TRPV1, la TRPV2, la TRPV3 o la TRPV4. La TRPA1 se relaciona lo más estrechamente con la TRPV3 y está relacionada más estrechamente con la TRPV1 y la TRPV2 que con la TRPV5 y la TRPV6. La familia TRPM tiene 8 miembros. Los constituyentes incluyen los siguientes: el miembro fundador TRPM1 (melastatina o LTRPC1), TRPM3 (KIAA1616 o LTRPC3), TRPM7 (TRP-PLIK, ChaK(1), LTRPC7), TRPM6 (ChaK2), TRPM2 (TRPC7 o LTRPC2), TRPM8 (TRP-p8 o CMR1), TRPM5 (MTR1 o LTRPC5) y TRPM4 (FLJ20041 (mucolipina 1), TRPML2 (mucolipina 2) y TRPML3 (mucolipina 3). La familia TRPP consiste en dos grupos de canales: aquellos de los que se predice que tienen seis dominios transmembranales y aquellos que tienen once. De la TRPP2 (PKD2), la TRPP3 (PKD2L1) y la TRPP5 (PKD2L2) se ha predicho que tienen seis dominios transmembranales. Se cree que la TRPP1 (PKD1, PC1), la PKD-REJ y la PKD-ILI tienen todas once dominios transmembranales. El único miembro en mamíferos de la familia TRPA es ANKTM1.

Se cree que el TRPA1 se expresa en las neuronas nociceptivas. Las neuronas nociceptivas del sistema nervioso sienten el daño periférico y transmiten señales de dolor. El TRPA1 está enlazado a la membrana y lo más probablemente actúa como canal activado por voltaje heterodimérico. Se cree que tiene una estructura secundaria particular, su extremo N-terminal está cubierto con una gran número de repeticiones de anquirina que se cree que forman una estructura similar a un resorte. El TRPA1 es activado por varios estímulos nocivos, incluyendo temperaturas frías (activadas a 17ºC), compuestos naturales picantes (por ejemplo, mostaza, canela y ajo) e irritantes medioambientales (MacPherson L. J *et al*., *Nature* 2007, 445; 541-545). Los compuestos nocivos activan los canales iónicos TRPA1 mediante la modificación covalente de las cisteínas para formar aductos enlazados covalentemente. Se han identificado varias moléculas endógenas producidas durante la inflamación/daño de los tejidos como activadores patológicos del receptor TRPA1. Estas incluyen el peróxido de hidrógeno que se produce debido al estrés oxidativo generado durante la inflamación, el alquenil aldehído 4-HNE un producto de la peroxidación lipídica intracelular y la ciclopentenona prostaglandina 15dPGJ2 que es producido por la PGD2 durante la respuesta inflamatoria/alérgica. El TRPA1 también es activado de forma dependiente del receptor por la bradiquinina (BK) que se libera durante el daño de los tejidos en las terminales periféricas.

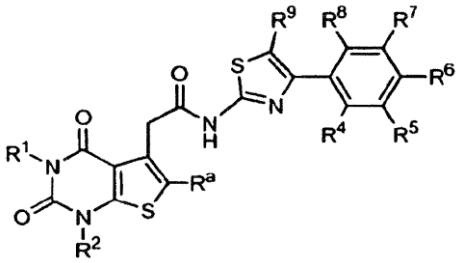
La diferencia entre el TRPA1 y otros receptores TRP es que el enlace del TRPA1 al ligando permanece durante horas debido a que la respuesta fisiológica (por ejemplo, el dolor) se prolonga mucho. Por lo tanto para disociar el electrófilo es necesario un antagonista eficaz.

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

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

Compendio de la invención

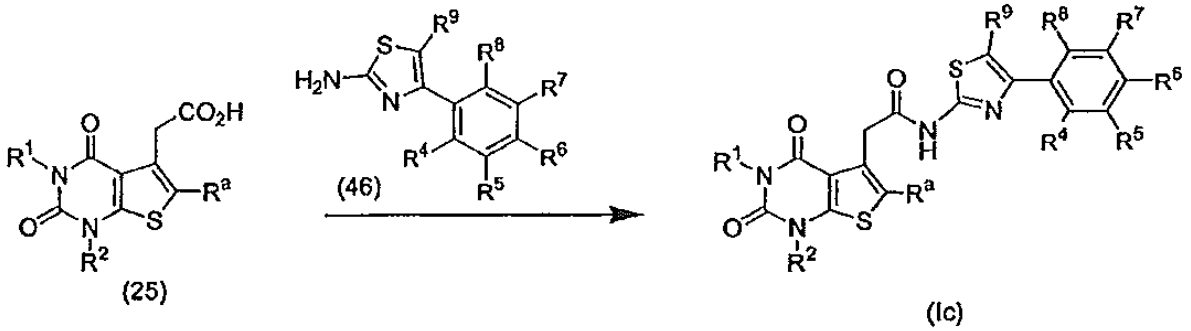
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (25) con un compuesto de amina de fórmula (46)



en la que:

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

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

Según un modo de realización se preparan específicamente compuestos de fórmula (Ic) en la que R^1 y R^2 son metilo.

Según otro modo de realización, se preparan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^4, R^5, R^6 y R^7 se eligen independientemente entre hidrógeno, fluoro, trifluorometilo o trifluorometoxi.

Según todavía otro modo de realización se preparan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^8 es hidrógeno.

Según todavía otro modo de realización se preparan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^9 es hidrógeno.

Se debe entender que la fórmula (Ic) incluye estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereomeros, y las sales farmacéuticamente aceptables deben entenderse a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente memoria.

Particularmente se contemplan compuestos de la fórmula (Ic) que poseen una CI_{50} humana de menos de 250 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM con respecto a la actividad TRPA1 medida por el método descrito en la presente solicitud de patente.

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

En el curso de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente pueden asociarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o diluirse con un vehículo, o estar contenido en un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor.

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

Los compuestos obtenidos mediante la presente invención pueden ser usados en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas en la presente memoria. Los compuestos y las

composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son útiles para modular los receptores TRPA1, donde se cree que la modulación está relacionada con varios estados de enfermedad.

El compuesto obtenido mediante la presente invención se puede administrar solo o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, el modulador del TRPA1 se puede administrar conjuntamente con uno más agentes anti-inflamatorios, agentes anti-acné, agentes antiarrugas, agentes antiescaras, agentes antipsoriasis, agentes antiproliferativos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antisépticos, agentes antimigraña, agentes queratolíticos o inhibidores del crecimiento del vello.

En el curso de la presente invención se proporcionan dichos compuestos preparados mediante la presente invención para uso en un método para inhibir los receptores TRPA1 en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos descritos en la presente memoria en una cantidad eficaz para producir la inhibición de dichos receptores.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo: metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil (isopropil), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletil (*ter*-butilo). El término “alquilo C_{1-6}” se refiere a una cadena alquílica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

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

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (prefiriéndose radicales que tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono), por ejemplo etinilo, propinilo y butinilo. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos alquinilo descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “alcoxi” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, enlazado a un átomo de oxígeno que está unido a la estructura central. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *ter*-butoxi, pentoxi, 2-metil-butoxi y similares. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “haloalquilo” y “haloalcoxi” se refiere a un grupo alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos halógenos, donde los grupos alquilo y alcoxi son como se han definido anteriormente. El término “halo”, como se usa en la presente memoria de forma intercambiable con el término “halógeno”, significa F, Cl, Br o I. Los ejemplos de “haloalquilo” incluyen, pero sin limitarse a ellos, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. Los ejemplos de “haloalcoxi” incluyen, pero sin limitarse a ellos, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 1-bromoetoxi y similares. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos “haloalquilo” y “haloalcoxi” descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático mono- o multi-cíclico de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, los grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbonilo, grupos cíclicos enlazados o grupos espiro bicíclicos, por ejemplo espiro-(4,4)-non-2-ilo. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono enlazados directamente a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé lugar a la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término “cicloalquilalcoxi” se usa para designar un radical alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilo, donde “alcoxi” y “cicloalquilo” son como se han definido anteriormente (bien en el aspecto más amplio o en un aspecto preferido). Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, 1- ó 2-ciclopropiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopropilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopropilbutoxi, ciclobutilmetoxi, 1- ó 2-ciclobutiletoxi, 1-, 2- ó 3- ciclobutilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclobutilbutoxi, ciclopentilmetoxi, 1- ó 2-ciclopentiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopentilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopentilbutoxi, ciclohexilmetoxi, 1- ó 2-ciclohexiletoxi y 1-, 2- ó 3-ciclohexilpropoxi. Preferiblemente, “cicloalquilalcoxi” es cicloalquil (C_{3-6})-alcoxi (C_{1-6}). A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos cicloalquilalcoxi descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

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

En término “arilo” significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar condensados. Si los anillos están condensados, uno de los anillos debe estar totalmente insaturado y el (los) anillo(s) condensado(s) debe(n) estar totalmente saturado(s), parcialmente insaturado(s) o totalmente insaturado(s). El término “condensado” significa que hay un segundo anillo (unido o formado) que tiene dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término “arilo” incluye los radicales aromáticos, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos arilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “arilalquilo” se refiere a grupos arilo, como se han definido anteriormente, enlazados directamente a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo $–CH_2C_6H_5$ o $–C_2H_4C_6H_5$. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “anillo heterocíclico” se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos elegidos entre nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los objetivos de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, enlazados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno y azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados hasta varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Los ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitarse a ellos, azetidinilo, acridinilo, bezodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

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

El término “heterociclilalquilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical de anillo heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé lugar a la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se enumere lo contrario, todos los grupos heterociclilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

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

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

A menos que se especifique de otra forma, el término “sustituido” como se usa en la presente memoria se refiere a la sustitución con una o más combinaciones cualesquiera de los siguientes sustituyentes: hidroxi, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocícliclo sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-COOR^{x'}$, $-C(O)\ R^{x'}$, $-C(S)R^{x'}$, $-C(O)NR^{x'}R^{y'}$, $-C(O)ONR^{x'}R^{y'}$,$-NR^{x'}CONR^{y'}R^{z'}$, $-N(R^{x'})SOR^{y'}$, $-(\ R^{x'})SO_2R^{y'}$, $-(=N-N(R^{x'})R^{y'})$, $-NR^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-NR^{x'}R^{y'}$, $-NR^{x'}C(O)R^{y'}$, $-NR^{x'}C(S)R^{y'}$, $-NR^{x'}C(S)R^{y'}R^{z'}$, $-SONR^{x'}R^{y'}$, $-SO_2NR^{x'}R^{y'}$, $-OR^{x'}$, $-OR^{x'}C(O)NR^{y'}R^{z'}$, $-OR^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-OC(O)R^{x'}$, $-OC(O)NR^{x'}R^{y'}$, $-R^{x'}NR^{y'}C(O)R^{z'}$, $-R^{x'}OR^{y'}$, $-R^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-\ R^{x'}C(O)NR^{y'}R^{z'}$, $R^{x'}C(O)R^{y'}$, $-R^{x'}OC(O)R^{y'}$, $-SR^{x'}$, $-SOR^{x'}$ y $–ONO_2$, en donde $R^{x'}$, $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

El término “tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o condición incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrollan en un sujeto que puede estar aquejado o predispuesto al estado, trastorno o condición pero que todavía no siente o muestra los síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición; (b) inhibir el estado, trastorno o condición, es decir detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos; o (c) aliviar la enfermedad, es decir producir la regresión del estado, trastorno o condición de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término “sujeto” incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tales como animales domésticos, (p. ej. animales domésticos incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tales como los salvajes).

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o condición, es suficiente para realizar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del sujeto que debe ser tratado.

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

Algunos compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) son capaces de presentar formas estereoisoméricas (p. ej. diasterómeros y enantiómeros). La presente invención incluye estas formas estereoisoméricas (incluyendo los diasterómeros y enantiómeros) y sus mezclas. Las diferentes formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención pueden separarse por métodos conocidos en la técnica o se puede obtener un isómero dado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan las formas tautoméricas y mezclas de compuestos descritas en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica obtenida en el curso de la presente invención incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye el (los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria en una cantidad suficiente para inhibir el TRPA1 en un sujeto (p. ej. un humano). La actividad inhibidora de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) puede medirse mediante un ensayo proporcionado a continuación.

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

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo puede estar mezclado con un vehículo, o estar diluido con un vehículo, o estar contenido en un vehículo que puede estar en forma de ampolla, cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede estar adsorbido en un contenedor sólido granular, por ejemplo, en un sobre.

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

Métodos de tratamiento

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas obtenidos mediante la presente invención pueden ser administrados para tratar cualquier trastorno, condición o enfermedad que pueda ser tratada mediante la inhibición del TRPA1. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones farmacéuticas obtenidos mediante la presente invención son adecuadas para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades, estados y trastornos mediados o asociados con la actividad de los receptores TRPA1: dolor, dolor crónico, síndrome del dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor post-operatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatías inducidas por la quimioterapia, irritación ocular, irritación bronquial, irritación de la piel (dermatitis atópica), sabañones (ulceración por frío), espasticidad, catatonia, catalepsia, enfermedad de Parkinson, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, daño nervioso, isquemia, neurodegeneración, ictus, dolor posterior al ictus, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno del reflujo gastroesofágico (abreviado generalmente como GERD por sus iniciales en inglés: gastroeosophagal reflux disorder), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, eczema, emesis, úlcera gástrica duodenal y prurito. La conexión entre el efecto terapéutico y la inhibición del TRPA1 se ilustra, por ejemplo, en Story, G. M. *et al*., *Cell* **2003**, 112, 819-829; McMahon, S. B. y Wood, J. N. *Cell* **2006**, 124, 1123-1125; Voorhoeve, P. M. *et al.*, *Cell* **2006**, 124, 1169-1181; Wissenbach, U., Niemeyer, B. A. y Flockerzi, V. *Biology of the Cell* **2004**, 96, 47-54, y las referencias citadas en la presente memoria.

El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es generalmente autolimitante, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede llevar a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad general de la vida del paciente (K. M. Foley, *Pain* en *Cecil Textbook of Medicine*, J. C. Bennett & F. Plum (eds.), 20ª edición, **1996**, 100-107). La sensación de dolor puede desencadenarse por varios estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a este estímulo dañino se denominan “nociceptores”. Los nociceptores son neuronas aferentes sensoriales primarias (fibras C y Aδ) que son activadas por una gran variedad de estímulos nocivos, incluyendo las modalidades químicas, mecánicas, térmicas y de protón (pH < 6). Los nociceptores son los nervios que sienten y responden a partes del cuerpo que padecen el daño. Señalan la irritación del tejido, el daño inminente o el daño real. Cuando se activan, transmiten las señales del dolor (a través de los nervios periféricos así como de la médula espinal) al cerebro.

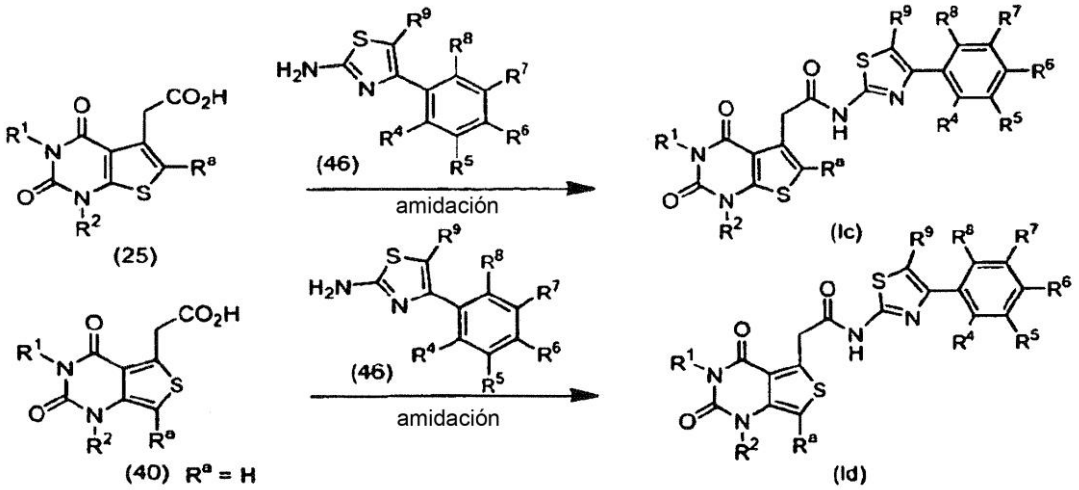
El dolor crónico puede clasificarse bien como nociceptivo o bien como neuropático. El dolor nociceptivo incluye el dolor inducido por daño de los tejidos y el dolor inflamatorio tal como el asociado con la artritis. El dolor neuropático está producido por el daño de los nervios sensoriales del sistema nervioso central o periférico y se mantiene mediante un proceso somatosensorial aberrante. El dolor está generalmente bien localizado, es constante y a menudo con una calidad dolorosa o punzante. El dolor visceral es el subtipo de dolor nociceptivo que implica los órganos internos. Tiende a ser episódico y poco localizado. El dolor nociceptivo está generalmente limitado en el tiempo, lo que significa que el dolor del tejido se cura, el dolor generalmente se soluciona (la artritis es una notable excepción ya que el dolor no está limitado en el tiempo).

Métodos generales de preparación

Un enfoque general para la síntesis de los compuestos de la fórmula (Ic) o (Id) (no estando éste último dentro de la invención reivindicada) en la que R^a es hidrógeno o alquilo y R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente se prepara como se muestra en el esquema 7. El acoplamiento de los compuestos de la fórmula (25) con las aminas respectivas de la fórmula (46) usando un método de acoplamiento de amidas estándar da los compuestos de la fórmula general (Ic).

De forma similar, el acoplamiento de los compuestos de la fórmula (40) con las aminas respectivas de fórmula (46) usando un método de acoplamiento de amidas estándar da los compuestos de la fórmula general (Id).

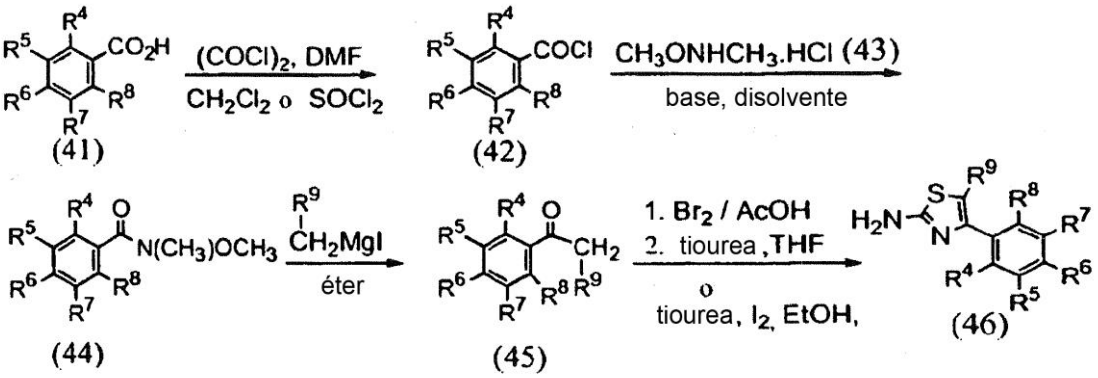
Esquema 7



El esquema 8 muestra la síntesis de 2-amino-4-aril tiazoles de la fórmula (46) (en los que R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente) que se prepara a partir de acetofenonas de la fórmula (45) usando enfoques conocidos. Algunas acetofenonas di- y tri-sustituidas no estaban disponibles comercialmente y se prepararon a partir del correspondiente derivado del ácido benzoico de fórmula (41) en tres etapas. Así, el ácido de la fórmula (41) se convierte en el correspondiente cloruro de ácido de fórmula (42) usando cloruro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en diclorometano seco. El cloruro de ácido de la fórmula (42) se convierte en la correspondiente amida de Weinerb de la fórmula (44) tratándolo con el hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina de la fórmula (43) en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina. La adición de yoduro de alquil-magnesio a la amida de Weinreb de la fórmula (44) proporciona el derivado de acetofenona de la fórmula (45).

La conversión del derivado de acetofenona de la fórmula (45) en el aril-tiazol 2-amino-4-sustituido de la fórmula (46) se puede realizar mediante dos enfoques como se describe en el esquema 8. En el primer caso, la acetofenona se convirtió en el bromuro de fenacilo correspondiente que, a su vez, se hace reaccionar con tiourea en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reflujo. Alternativamente, el derivado de acetofenona de la fórmula (45) se puede convertir en el 2-amino-4-aril-tiazol (46) en una etapa mediante su reacción con tiourea y yodo en etanol a reflujo (Carroll, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1950** 3722, y Naik, S. J. y Halkar, *U. P. ARKIVOC* **2005**, xiii, 141-149).

Esquema 8



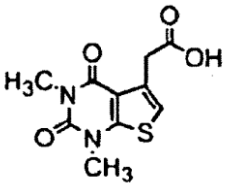
PARTE EXPERIMENTAL

A menos que se indique de otra forma, la preparación incluye la distribución de la mezcla de reacción entre las fases orgánica y acuosa indicadas entre paréntesis, la separación de las fases y el secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se indique de otra forma, incluye la purificación por técnicas de cromatografía en gel de sílice, usando generalmente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil. El uso de un sistema de eluyente diferente se indica entre paréntesis. En el texto se usan las siguientes abreviaturas: DMSO-d6: sulfóxido de hexadeuterodimetilo; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; J: constante de acoplamiento en unidades de Hz; TA o ta: temperatura ambiente (22-26ºC). Aq: AcOEt: acetato de etilo acuoso; equiv. o eq.: equivalentes.

INTERMEDIOS

Intermedio 1

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



Etapa 1 6-Cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxaldehído: Se añadió lentamente oxicloruro fosforoso (690 ml) a N,N-dimetilformamida seca (180 ml) a 0ºC. A continuación, se dejó que se calentara la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (60 g, 384,27 mmoles) en porciones y se mantuvo a reflujo durante 45 minutos. El exceso de oxicloruro de fósforo y DMF se destiló a presión reducida y el residuo viscoso se vertió en agua con hielo (2.000 ml). Se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material bruto obtenido se agitó a continuación en acetato de etilo al 10% en hexano (150 ml) para obtener 58 g del producto como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,41 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 10,18 (br s, 1H).

Etapa 2 Oxima del 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxaldehído: A una mezcla del intermedio de la etapa 1 (56 g, 262,37 mmoles) e hidrocloruro de hidroxilamina (22,8 g, 327,97 mmoles) en metanol (525 ml) se le añadió gota a gota una disolución de KOH (18,3 g, 327,97 mmoles) en agua (32 ml) durante un periodo de 1 hora mientras que la mezcla de reacción se mantenía por debajo de 10ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado de oxima resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 150 ml) y se secó para dar 46,3 g del producto como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H).

Etapa 3 6-Cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo: El intermedio de la etapa 2 (46 g, 263,48 mmoles) se añadió en porciones a oxicloruro fosforoso (410 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. El exceso de oxicloruro de fósforo se evaporó a presión reducida. El residuo bruto obtenido se lavó con dietil éter varias veces y se trituró con agua. El sólido obtenido se filtró, se lavó con metanol y se secó para dar 33,4 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,38 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Etapa 4 5-Amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo: Una mezcla del intermedio de la etapa 3 (32 g, 160,00 mmoles), mercapto-acetato de etilo (19,4 ml, 176,88 mmoles) y carbonato de sodio anhidro (17,0 g, 105,99 mmoles) en etanol (800 ml) se mantuvo a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y con etanol y se secó para dar 41,6 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,29 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 6,83 (br s, 2H).

Etapa 5 5-Bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de nitrito de *ter*-butilo (26,3 ml, 220,21 mmoles) en acetonitrilo (590 ml) se le añadió lentamente bromuro de cobre (31,5 g, 220,21 mmoles) durante 10-15 minutos. Se añadió el intermedio de la etapa 4 (41,4 g, 146,191 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con una disolución saturada de tiosulfato de sodio, se añadió HCl 1N (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. A continuación se purificó el producto crudo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en cloroformo para dar 24,6 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,39 (q, J = 6,9 Hz, 2H).

Etapa 6 5-Alil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 5 (24,5 g, 70,60 mmoles) en THF seco (350 ml) se le añadió carbonato de cesio (46,0 g, 141,20 mmoles) y pinacol éster del ácido alil-borónico (23,8 ml, 127,08 mmoles) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,1 g, 7,06 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para dar 4,62 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,99-5,15 (m 2H), 5,95-6,03 (m, 1H).

Etapa 7 Ácido 5-alil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 6 (4,6 g, 14,93 mmoles) en etanol (50 ml) se le añadió KOH acuoso 1,25M (15,5 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 1N. El sólido separado se filtró y se secó para dar 3,50 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,42 (s, 3H), 3,56 (s,3H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,01-5,18 (m, 2H), 5,95-6,05 (m, 1H).

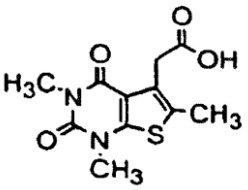
Etapa 8 5-Alil-1,3-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: Se añadió polvo de cobre (231 mg, 3,642 átomos gramo) a una suspensión del intermedio 7 (3,4 g, 12,142 mmoles en quinolina (60 ml) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 235ºC durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo dio 2,17 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 5,09-5,15 (m, 2H), 5,97-6,10 (m, 1H), 6,50 (s, 1H).

Etapa 9 (1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetato de metilo: A una disolución del intermedio de la etapa 8 (2,14 g, 9,033 mmoles) en diclorometano (106 ml) se le añadió una disolución de NaOH metanólico 2,5M (60 ml). La disolución se enfrió (-78ºC) y se burbujeó ozono gaseoso durante 90 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para proporcionar 1,35 g del producto como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,39 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,70 (s, 1H).

Etapa 10 Ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acético: Una mezcla del intermedio de la etapa 9 (1,3 g, 4,850 mmoles) y H_2SO_4 6N (12 ml) en 1,4-dioxano (12 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora para dar una disolución homogénea de color amarillo pálido. Esta disolución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo obtenido se trituró con dietil éter, el sólido obtenido se recogió por filtración para dar 450 mg del producto como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz δ 3,21 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 12,22 (br s, 1H).

Intermedio 2

Acido (1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acético



Etapa 1 2-Amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo: A una disolución agitada de propionaldehído (87,99 g, 1514 mmoles) y polvo de azufre (48,4 g, 1.514 mmoles) en DMF seco (320 ml), se le añadió gota a gota trietilamina (127,7 ml, 909 mmoles) a 0ºC. A continuación se calentó la disolución oscura resultante hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. Una disolución de malononitrilo (100 g, 1.514 mmoles) en DMF seco (180 ml) se transfirió a un embudo de adición y se añadió gota a gota. La mezcla parduzca resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para obtener 25,8 g del producto como un sólido de color marrón pálido. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,28 (s, 3H), 4,60 (br, s, 2H), 6,33 (s, 1H).

Etapa 2 2-Amino-5-metiltiofeno-3-carboxamida: El intermedio de la etapa 1 (25,5 g, 163,46 mmoles) se añadió en porciones a ácido sulfúrico concentrado (163 ml) con agitación y a continuación la mezcla se calentó a 55ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. La mezcla se alcalinizó por adición de amonio líquido. El sólido preparado se recogió por filtración para dar 16,8 g del producto como un sólido de color marrón pálido. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,27 (s, 3H), 5,34 (br. S, 2H), 6,01 (br. S, 2H), 6,33 (s, 1H).

Etapa 3 6-Metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona: A una disolución acuosa del intermedio de la etapa 2 (16,5 g, 94,82 mmoles) en THF seco (316 ml) se le añadió trifosgeno (14,07 g, 47,41 mmoles) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml) con agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 13,8 g del producto deseado. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 2,36 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 11,07 (br. S, 1H), 11,79 (br. S, 1H).

Etapa 4 1,3,6-Trimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona: A una disolución del intermedio de la etapa 3 (13,5 g, 74,17 mmoles) en DMF seco (148 ml) se le añadió K_2CO_3 anhidro (51,25 g, 370,85 mmoles) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (34,74 g, 244,78 mmoles) lentamente con agitación y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 12,6 mg del producto como un sólido de color marrón. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 2,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 6,90 (s, 1H).

Etapa 5 5-Yodo-1,3,6-trimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 4 (12,5 g, 59,52 mmoles) en dietil-eteratotrifluoruro de boro (300 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (19,9 g, 89,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 2% en cloroformo para obtener 9,7 g del producto como un sólido de color marrón pálido. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 2,37 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); MS (m/z) 337,11 $(M + H)^+$.

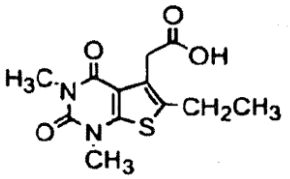
Etapa 6 5-Alil-1,3,6-trimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona: Este compuesto se preparó como se ha descrito en la etapa 6 del intermedio 1. El acoplamiento del intermedio de la etapa 5 (9,0 g, 26,78 mmoles) con el pinacol éster del ácido alil-borónico (9,0 ml, 48,21 mmoles), en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,09 g, 2,678 mmoles) y fluoruro de cesio (8,13 g, 53,56 mmoles) en THF seco, da 4,5 g del compuesto del título como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 2,22 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,00-4,92 (m, 2H), 6,03-5,90 (m, 1H).

Etapa 7 (1,3,6-Trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetaldehído: Se añadió tetraóxido de osmio (2,5% en *ter*-butanol, 10 mg, 0,008 mmoles) a una lechada del intermedio de la etapa 6 (1,0 g, 4,0 mmoles), peryodato de sodio (1,78 g, 8,48 mmoles) en THF:H2O (1:4, 80 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 y la evaporación del disolvente dio 0,92 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 2,32 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 9,79 (br. S, 1H).

Etapa 8 Ácido (1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-acético: A una disolución del intermedio de la etapa 7 (900 mg, 3,57 mmoles) y ácido sulfámico (693 mg; 7,142 mmoles) en acetona (17,8 ml) se le añadió clorito de sodio (484 mg, 5,357 mmoles) en agua (5,35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar 375 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 2,30 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 12,19 (br s, 1H); MS (*m/z*) 249,10 $(M + H)^+$.

Intermedio 3

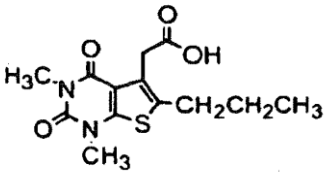
Ácido (6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acético



Este compuesto se preparó en 8 etapas siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 2, excepto que se usó butiraldehído en lugar de propionaldehído en la primera etapa. El compuesto se aisló como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 1,12-1,27 (m, 3H), 2,50-2,78 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 12,19 (br s, 1H).

Intermedio 4

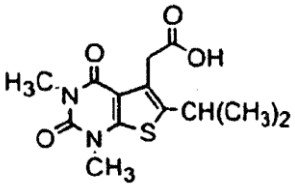
Ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acético



Este compuesto se preparó en 8 etapas siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 2, excepto que se usó valeraldehído en lugar de propionaldehído en la primera etapa. El compuesto se aisló como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,51-160 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 12,19 (br s, 1H).

Intermedio 5

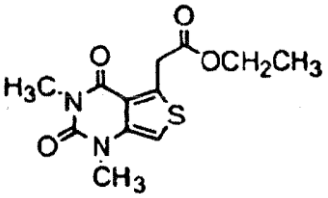
Ácido (6-isopropil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acético



Este compuesto se preparó en 8 etapas siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 2, excepto que se usó isovaleraldehído en lugar de propionaldehído en la primera etapa. El compuesto se aisló como un sólido blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6), δ 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 1H, solapado con el pico de DMSO), 3,44 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 12,19 (br s, 1H).

Intermedio 6

(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4-d]pirimidin-5-il)acetato de etilo



Etapa 1 1,3,6-Trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A una disolución de N,N-dimetil urea (10,0 g, 113,588 mmoles) y 4-dimetilamino-piridina (13,873 g, 113,588 mmoles) en piridina seca (30 ml), se le añadió gota a gota anhídrido acético (32,30 ml, 340,67 mmoles) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo en HCl 2N (250 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 250 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (100 ml), una disolución de bicarbonato de sodio (75 ml), salmuera (75 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 10,25 g del producto como un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 2,24 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,62 (s, 1H).

Etapa 2 5-Acetil-1,3,6-trimetilpiridina-2,4(1H,3H)-diona: Una mezcla del intermedio de la etapa 1 (10,0 g, 62,893 mmoles), cloruro de acetilo (4,47 ml, 62,893 mmoles) y cloruro de zinc anhidro (8,57 g, 62,893 mmoles) en benceno seco (150 ml) se mantuvo a reflujo durante 48 horas. El disolvente se evaporó completamente a presión reducida, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en éter de petróleo para obtener 4,7 g del producto como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 2,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

Etapa 3 1,3,5-Trimetiltieno[3,4-d]pirimidin-2,4(1H, 3H)-diona: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 2 (3,0 g, 14,150 mmoles) en etanol seco (56 ml) se le añadió morfolina (1,854 ml, 21,226 mmoles), azufre (679,2 mg, 21,226 mmoles) y ácido acético (424 μl, 7,075 mmoles) a temperatura ambiente. Después de mantener a reflujo durante 72 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio (75 ml), y con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después del a evaporación del disolvente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 15% en éter de petróleo para obtener 1,5 g del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 2,87 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 6,25 (s, 1H).

Etapa 4 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4-d]pirimidin-5-il)acetato de dietilo: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 3 (2,3 g, 10,952 mmoles) en carbonato de dietilo (43 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,05 g, 26,29 mmoles) y se mantuvo a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 12% en éter de petróleo permite obtener 1,56 g del producto como un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,20-4,31 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,58 (s, 1H).

Etapa 5 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4-d]pirimidin-5-il)acetato de etilo: A una disolución agitada del intermedio de la etapa 4 (1,5 g, 4,237 mmoles) en etanol seco (17 ml) se le añadió una cantidad catalítica de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 16,94 mg, 0,423 mmoles) a temperatura ambiente y se mantuvo a reflujo durante 2 horas El disolvente se evaporó completamente a presión reducida y se diluyó con agua, el sólido

obtenido se filtró y se secó para obtener 615 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,44 (s, 1H).

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

Método 1

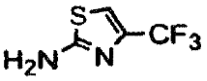
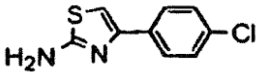
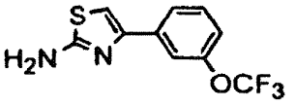
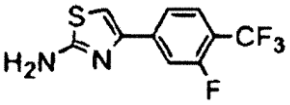
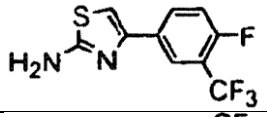
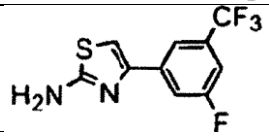
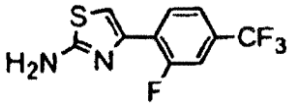
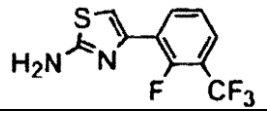
A una disolución del derivado de acetofenona (1,0 equiv.) en ácido acético glacial (5 vol.) se le añadió bromo líquido (1,0 equiv.) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El producto bruto obtenido por concentración se disolvió en THF seco (10 volúmenes) y se añadió tiourea (2,0 equiv.) y se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio y la fase orgánica se trató con HCl 1N para producir la formación de la sal de amina. La sal precipitada se recogió por filtración. A continuación, la sal se trató con una disolución saturada de $NaHCO_3$ para regenerar la amina. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el derivado 2-amino-4-aril-tiazol.

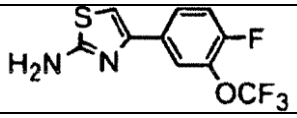
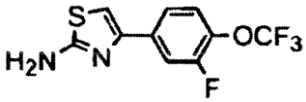
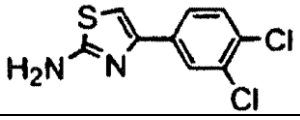
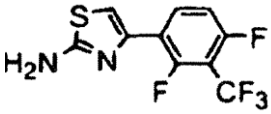
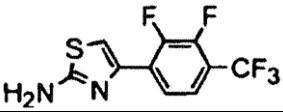
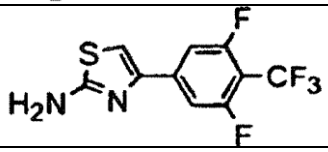
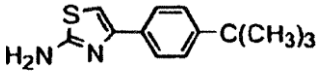
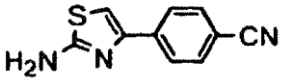
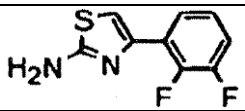
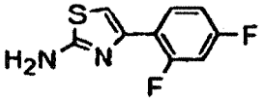
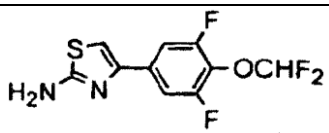
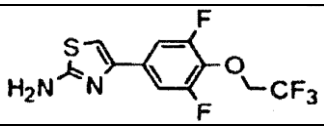
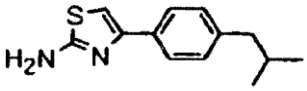
Método 2

Una disolución del derivado de acetofenona (1,0 equiv.), tiourea (2,0 equiv.) y yodo (1,0 equiv.) en etanol seco (5 vol.) se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio para eliminar el yodo. La disolución de acetato de etilo se trató con HCl 1N y la sal precipitada se recogió por filtración. La amina libre se regeneró como se ha descrito en el método 1 dado anteriormente.

Todos los derivados de 2-amino-4-aril-tiazol se prepararon bien por el método 1 o bien por el método 2, comenzando con las aril alquil cetonas apropiadas. La información estructural y los datos de caracterización para los intermedios elegidos se dan en la tabla 1.

Tabla 1: Detalles estructurales y datos de RMN de ^{1}H de los intermedios 2-aminotiazol elegidos.

Nº	Estructura	Fórmula Mol. (Peso Mol.)	RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz)
1.		$C_4H_3F_3N_2S$ 168,14	DMSO-d_6: 7,26 (s, 1H), 7,42 (br. s, 2H)
2.		$C_9H_7ClN_2S$ 210,68	DMSO-d_6: 7,05 (s, 1H), 7,07 (br. s, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,4, 2H)
3.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,24	$CDCl_3$: 5,08 (br s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H)
4.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	DMSO-d_6: 7,24 (br, s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,73-7,88 (m, 3H)
5.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	DMSO-d_6: 7,20 (br, s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H)
6.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	DMSO-d_6: 7,23 (br s, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,55 (d, J = 9,0, 1H); 7,89 (d, J = 10,2, 1H); 7,99 (s, 2H)
7.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	$CDCl_3$: 5,00 (br s, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,37 (d, J = 11,7, 1H); 7,44 (d, J = 8,4, 1H); 8,18 (t, J = 7,8, 1H)
8.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	$CDCl_3$: 5,04 (br s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 8,21-8,28 (m, 1H)

9		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278,23	DMSO-d_6: 7,18 (br, s, 3H), 7,50 (t, J = 8,7, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H)
10.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278,23	DMSO-d_6: 7,18 (br, s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H)
11.		$C_9H_6Cl_2N_2S$ 245,13	$CDCl_3$: 7,85 (s, 1H); 7,56 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,39 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,01 (br. S, 2H)
12.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280,22	DMSO-d_6: 7,05 (s, 1H), 7,21 (br. S, 2H), 7,35-7,48 (m, 1H), 8,21-8,35 (m, 1H)
13.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280,22	DMSO-d_6: 7,24 (s, 1H), 7,28 (br. S, 2H), 7,65 (t, J = 7,2, 1H), 7,94 (t, J = 7,5, 1H)
14.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280,22	DMSO-d_6: 7,05 (s, 1H), 7,21 (br, s, 2H), 7,43 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H)
15.		$C_{13}H_{16}N_2S$ 232,35	DMSO-d_6: 1,28 (s, 9H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (br, s, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H)
16.		$C_{10}H_7N_3S$ 201,25	DMSO-d_6: 7,17 (br. S, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H)
17.		$C_9H_6F_5N_2S$ 212,22	$CDCl_3$: 5,06 (br. S, 2H), 7,00-7,12 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 1H)
18.		$C_9H_6F_2N_2S$ 212,22	$CDCl_3$: 5,04 (br. S, 2H), 6,80-6,93 (m, 3H), 7,95-8,04 (m, 1H)
19.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278,23	DMSO-d_6: 7,20 (br. S, 2H), 7,24 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0, 2H)
20.		$C_{11}H_7F_5N_2OS$ 310,24	DMSO-d_6: 4,82 (q, J = 9,0, 2H), 7,16 (br. S, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (s, 1H)
21.		$C_{13}H_{16}N_2S$ 232,35	DMSO-d_6: 7,68 (d, J = 7,8, 2H); 7,13 (d, J = 8,1, 2H); 7,03 (br. S, 2H); 6,92 (s, 1H); 2,43 (d, J = 6,9, 2H); 1,86-1,76 (m, 1H); 0,86 (d, J = 6,6, 6H)

EJEMPLOS

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos

Método A

A una disolución agitada de un derivado ácido carboxílico (1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano se le añadió EDCI (1,2 equiv.), HOBt (0,3 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. A continuación, se añadió la amina apropiada (1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 48 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido separado se recogió por filtración. El producto sólido se purificó adicionalmente por recristalización en isopropanol o metanol para obtener los productos deseados.

Método B

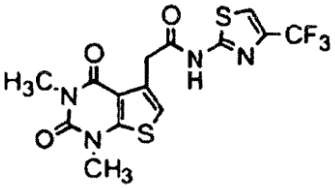
A una disolución agitada del derivado ácido carboxílico (1,0 equiv.) en una mezcla de tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida (3:1) se le añadió EDCI (2,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una amina apropiada y la mezcla se mantuvo a 80ºC con agitación durante otras 24 horas. Se evaporó a presión reducida la mayor parte del tetrahidrofurano y la mezcla se acidificó a pH 6,0 por adición de ácido clorhídrico 2N. El sólido precipitado se recogió por filtración. El producto se purificó adicionalmente por cristalización o por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de metanol-cloroformo.

Método C

A una disolución agitada de la tiazolamina apropiada (1,2 equiv.) en tolueno seco se la añadió hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éster del ácido acético tienopirimidina (1,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y se acidificó a pH 6,0 por adición de ácido clorhídrico 2N. El precipitado sólido se recogió por filtración. El producto se purificó adicionalmente por cristalización o por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de metanol y cloroformo.

Ejemplo 1

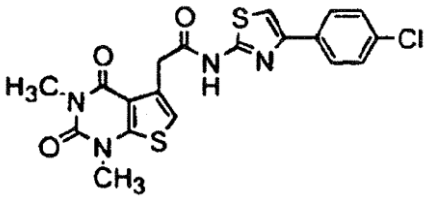
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (66 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,471 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 27 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 12,70 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 404,97 $(M + H)^+$.

Ejemplo 2

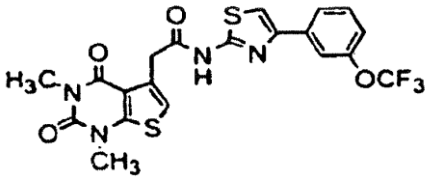
N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (200 mg, 0,709 mmoles) con 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (149 mg, 0,709 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (163 mg, 0,851 mmoles), HOBt (28 mg, 0,212 mmoles) y DMAP (8,60 mg, 0,079 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 95 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 8s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 12,41 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 445,27 $(M + H)^+$.

Ejemplo 3

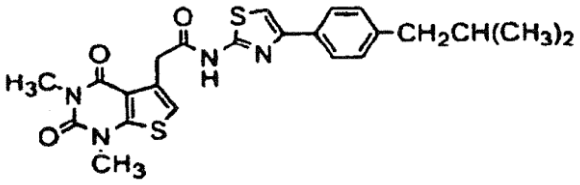
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (150 mg, 0,590 mmoles) con 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (155 mg, 0,590 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (135 mg, 0,708 mmoles), HOBt (24 mg, 0,177 mmoles) y DMAP (7,21 mg, 0,059 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) para dar 40 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 12,44 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 497,03 $(M + H)^+$.

Ejemplo 4

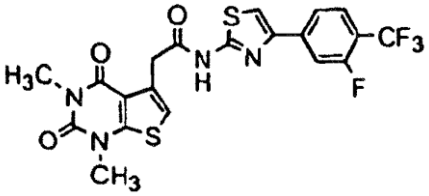
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(4-isobutilfenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (91 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,472 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 42 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 10,73 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 469,14 $(M + H)^+$.

Ejemplo 5

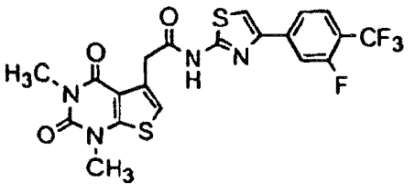
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3-(fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (102 mg, 0,401 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (105 mg, 0,401 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (92 mg, 0,481 mmoles), HOBt (16 mg, 0,120 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,040 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 16 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,83-8,01 (m, 4H), 12,51 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 499,05 $(M + H)^+$.

Ejemplo 6

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

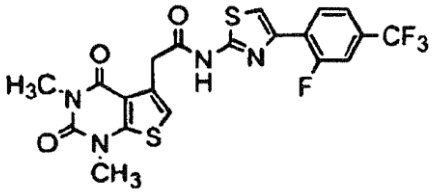


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (102 mg, 0,401 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (105 mg, 0,401 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (92 mg, 0,481 mmoles), HOBt (16 mg, 0,120 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,040 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 23 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300

MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,64 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,08-8,36 (m, 2H), 12,48 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 499,10 $(M + H)^+$.

Ejemplo 7

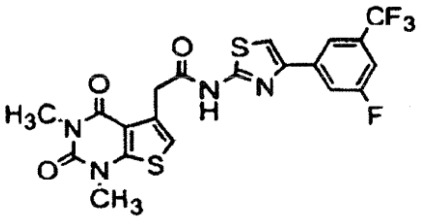
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (150 mg, 0,590 mmoles) con 4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (155 mg, 0,590 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (135 mg, 0,708 mmoles), HOBt (24 mg, 0,177 mmoles) y DMAP (7,21 mg, 0,059 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) para dar 35 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,70-7,84 (m, 3H), 8,23-8,28 (m, 1H), 12,52 8br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 497,21 $(M + H)^+$.

Ejemplo 8

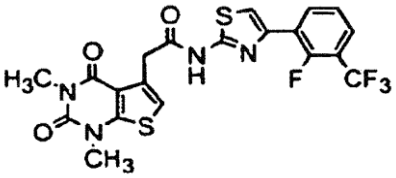
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (103 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,471 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) para dar 21 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 497,20 $(M – H)^-$.

Ejemplo 9

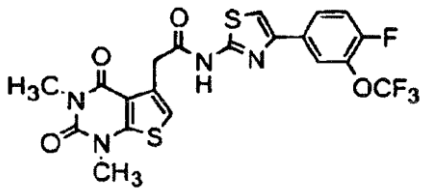
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (103 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,472 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) para dar 40 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 8,30-8,37 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 499,51 $(M + H)^+$.

Ejemplo 10

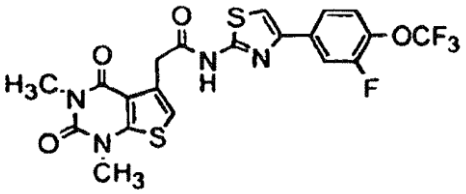
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (103 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,472 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 35 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 12,44 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 513,11 $(M – H)^-$.

Ejemplo 11

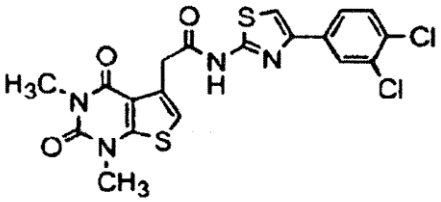
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3-fluoro-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (109 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,471 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 35 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,64 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93-8,01 (m, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 515,02 $(M + H)^+$.

Ejemplo 12

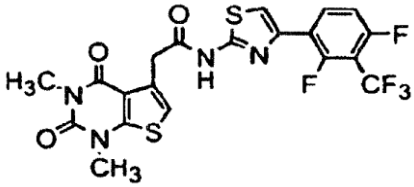
N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (96,5 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,471 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 40 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z)* 479,32 $(M – H)^+$.

Ejemplo 13

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

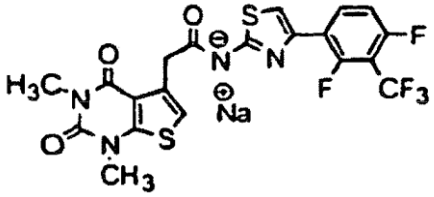


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (110 mg, 0,393 mmoles) en

presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,471 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 20 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,55 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,34 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 12,50 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 517,09 $(M + H)^+$.

Ejemplo 14

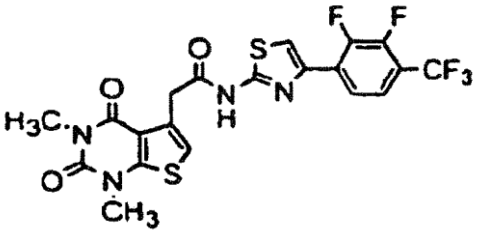
[N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida]sodio



A una disolución del ejemplo 13 (50 mg, 0,096 mmoles) en THF seco (1 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 5 mg, 0,106 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El exceso de disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con hexano (2 x 5 ml), dietil éter seco (5 ml) y se secó bien para dar 50 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,40 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 8,41 (q, J = 6,9 Hz, 1H); ESI-MS (*m/z*) 517,09 $(M + H)^+$.

Ejemplo 15

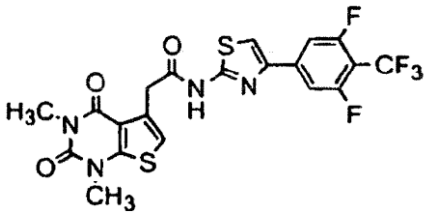
N-{4-[2,3-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (110 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,472 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 27 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,98-8,04 (m, 1H), 12,56 (br s, 1H), APCI-MS (*m/z*) 517,06 $(M + H)^+$.

Ejemplo 16

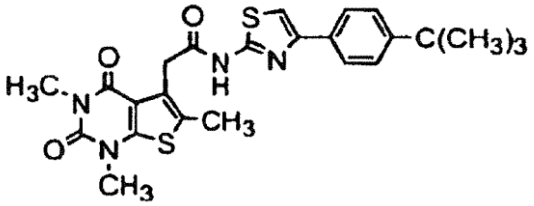
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 1 (100 mg, 0,393 mmoles) con 4-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (110 mg, 0,393 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (90 mg, 0,472 mmoles), HOBt (16 mg, 0,117 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,039 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 30 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 517,01 $(M + H)^+$.

Ejemplo 17

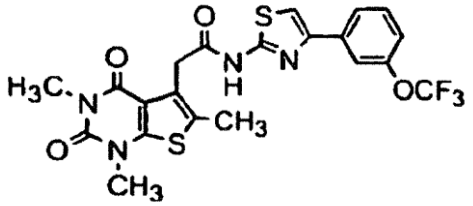
N-[4-(4-ter-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-(4-*ter*-butilfenil)1,3-tiazol-2-amina (86 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,447 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 38 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 12,39 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 483,05 $(M + H)^+$.

Ejemplo 18

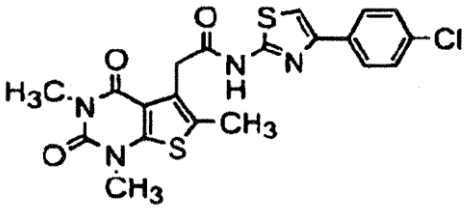
N-{4-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-(3-trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (97 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,447 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 21 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 12,45 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 511,02 $(M + H)^+$.

Ejemplo 19

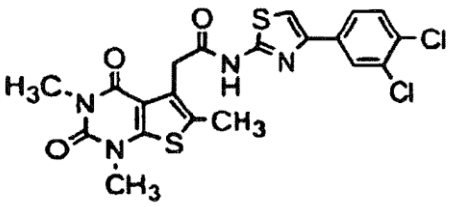
N-{4-[4-(Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (200 mg, 0,746 mmoles) con 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (157 mg, 0,746 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (171 mg, 0,895 mmoles), HOBt (30 mg, 0,223 mmoles) y DMAP (9,11 mg, 0,074 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 13 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 12,40 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 461,11 $(M + H)^+$.

Ejemplo 20

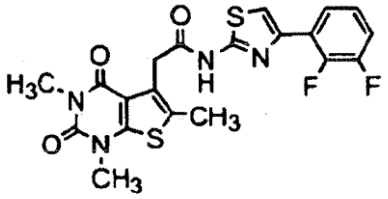
N-{4-[3,4-(Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (91 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,445 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3,7 ml) para dar 13 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,45 (br s, 1H), APCI-MS (*m/z*) 495,40 $(M + H)^+$.

Ejemplo 21

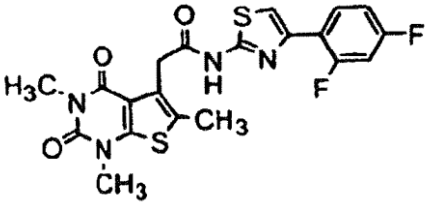
N-[4-(2,3-Diflluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-(2,3-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (80 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,447 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 15 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,28-7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,78-7,87 (M, 1H), 12,48 (br s, 1H), APCI-MS (*m/z*) 510,95 $(M + H)^+$.

Ejemplo 22

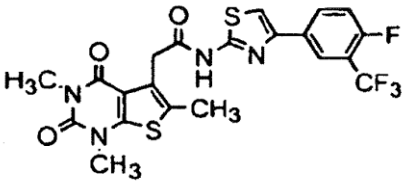
N-[4-(2,4-Diflluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (97 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,447 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (4,5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml) para dar 15 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,22 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 12,43 (br s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 463,06 $(M + H)^+$.

Ejemplo 23

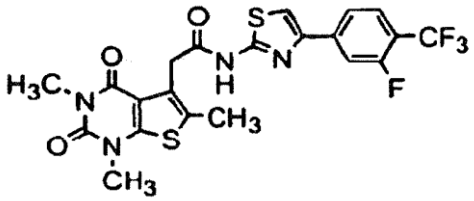
N-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (97 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,445 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (4,5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3,7 ml) para dar 28 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 513,09 $(M + H)^+$.

Ejemplo 24

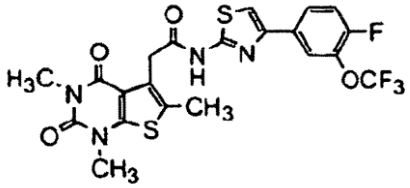
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (100 mg, 0,373 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (97 mg, 0,373 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,447 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para dar 24 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 8,01-7,85 (m, 4H), 12,49 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 513,14 $(M + H)^+$.

Ejemplo 25

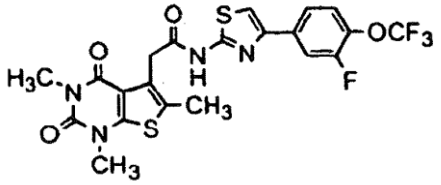
N-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (180 mg, 0,671 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (187 mg, 0,671 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (154 mg, 0,805 mmoles), HOBt (27,2 mg, 0,201 mmoles) y DMAP (8,19 mg, 0,0071 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 ml) para dar 17,5 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,58 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 12,40 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 529,00 $(M + H)^+$.

Ejemplo 26

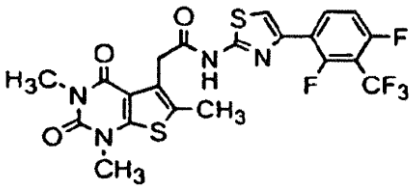
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 2 (180 mg, 0,671 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (187 mg, 0,671 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (154 mg, 0,805 mmoles), HOBt (27,2 mg, 0,201 mmoles) y DMAP (8,19 mg, 0,0071 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 ml) para dar 54 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,65 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 529,06 $(M + H)^+$.

Ejemplo 27

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

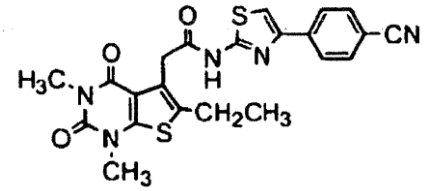


El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento del intermedio 2 (150 mg, 0,559 mmoles) con 4-(2,4-difluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)1,3-tiazol-2-amina (156 mg, 0,559 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (214 mg, 1,119 mmoles) y DMAP (13,5 mg, 0,119 mmoles) en una mezcla de

THF:DMF (3:1, 2,8 ml) para dar 27 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (s, 3H), 3,53 (2s, 6H), 4,04 (s, 2H), 7,07 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,33 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 513,14 $(M + H)^+$.

Ejemplo 30

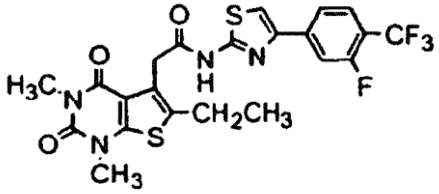
N-[4-(4-Cianofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 3 (150 mg, 0,531 mmoles) con 4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-amina (107 mg, 0,531 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (122 mg, 0,638 mmoles), HOBt (21 mg, 0,159 mmoles) y DMAP (6,4 mg, 0,053 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5,3 ml) para dar 10 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,79 (q, J = 7,8, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,87-7,93 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 12,48 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 464,31 $(M – H)^-$.

Ejemplo 31

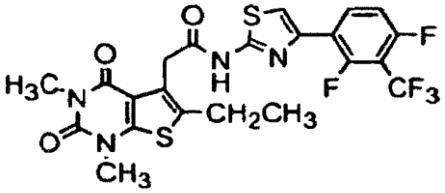
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento del intermedio 3 (115 mg, 0,407 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (106 mg, 0,407 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (156 mg, 0,814 mmoles) y DMAP (10 mg, 0,081 mmoles) en THF:DMF seco (3:1, 14 ml) para dar 15 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,79 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,80-8,04 (m, 4H), 12,51 (br s, 1H), APCI-MS (m/z) 527,09 $(M + H)^+$.

Ejemplo 32

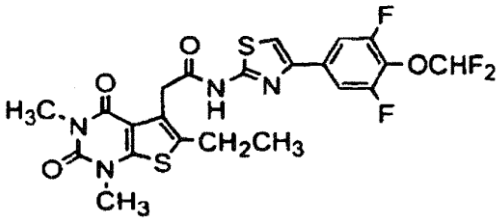
N-[4-(2,4-Difluoro-3-trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento del intermedio 3 (200 mg, 0,709 mmoles) con 4-(2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (199 mg, 0,709 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (271 mg, 1,41 mmoles) y DMAP (17 mg, 0,141 mmoles) en THF:DMF seco (3:1, 3,54 ml) para dar 13 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,99 (q, J = 8,1, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,33 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 10,98 (br s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 545,08 $(M + H)^+$.

Ejemplo 33

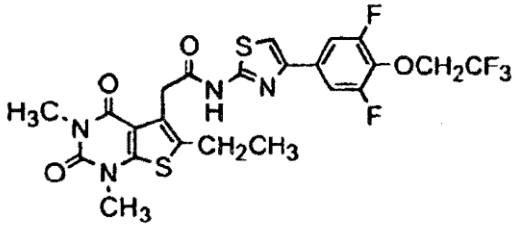
N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 3 (125 mg, 0,443 mmoles) con 4-[4-(difluorometoxi-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,443 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (102 mg, 0,531 mmoles), HBOt (18 mg, 0,132 mmoles) y DMAP (5,4 mg, 0,044 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4,5 ml) para dar 18 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,78 (q, J = 7,5, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,28 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 7,76-7,87 (m, 3H), 12,47 (br s, 1H; ESI-MS (*m/z*) 464,31 $(M – H)^-$.

Ejemplo 34

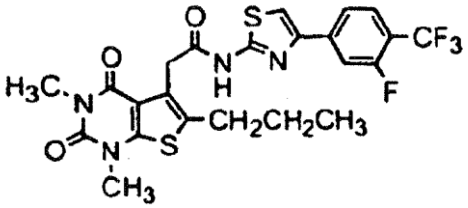
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(6-etil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 3 (150 mg, 0,531 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (165 mg, 0,531 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (122 mg, 0,638 mmoles), HBOt (21 mg, 0,159 mmoles) y DMAP (6,5 mg, 0,053 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml) para dar 60 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,78 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,86 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 575,75 $(M + H)^+$.

Ejemplo 35

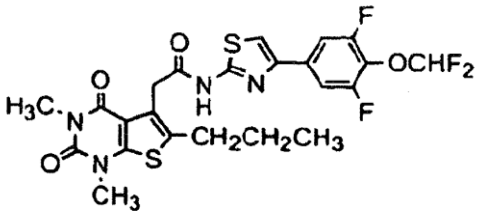
N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento del intermedio 4 (200 mg, 0,674 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (176 mg, 0,674 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (258 mg, 1,349 mmoles) y DMAP (16 mg, 0,134 mmoles) en THF:DMF (3:1, 3,37 ml) para dar 12 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,04 (m, 3H), 1,54.1,60 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,85-8,00 (m, 4H), 12,47 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 540,85 $(M + H)^+$.

Ejemplo 36

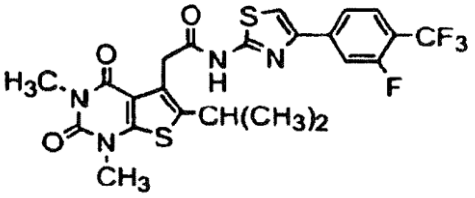
N-{4-[4-Difluorometoxi-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento del intermedio 4 (150 mg, 0,506 mmoles) con 4-[4-difluorometoxi-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (140 mg, 0,506 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (194 mg, 1,102 mmoles) y DMAP (12,3 mg, 0,101 mmoles) en la mezcla de THF:DMF (3:1, 2,53 ml) para dar 12 mg del producto como un sólido de color blanco sucio. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00-1,06 (m, 3H), 1,45-1,64 (m, 2H), 2,64-2,84 (m, 2H), 3,17 (s, 3H) 3,45 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,28 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 7,75-7,87 (m, 3H), 12,46 (br s, 1H), APCI-MS (m/z) 55,57 $(M + H)^+$.

Ejemplo 37

N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(6-isopropil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento del intermedio 5 (110 mg, 0,371 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (97 mg, 0,371 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (85 mg, 0,445 mmoles), HOBt (15 mg, 0,111 mmoles) y DMAP (4,5 mg, 0,037 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3,7 ml) para dar 46 mg del producto como un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,18 8s, 3H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,86-8,05 (m, 4H), 12,52 (br s, 1H), APCI-MS (*m/z*) 541,09 $(M + H)^+$.

Actividad farmacológica

Se estudió la actividad TRPA1 en los ejemplos ilustrativos según el procedimiento modificado descrito en (a) Toth, A. *et al*., *Life Sciences* 2003, 73, 487-498; (b) McNamara C. R. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2007, 104, 13525-13530. El estudio de los compuestos se puede realizar por otros métodos y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Estudio de los antagonistas del TRPA1 usando el método de absorción del ^{45}Calcio

La activación de la inhibición del receptor de TRPA1 se midió mediante la inhibición de la absorción celular del calcio radiactivo inducida por el isocianato de alilo (AITC).

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% para preparar una disolución madre 10mM y a continuación se diluyeron usando un medio sencillo con BSA al 0,1% y $CaCl_2$ 1,8mM para obtener la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción era de 0,5% (v/v). Se cultivaron células CHO que expresaban el TRPA1 humano en medio F-12 DMEM con FBS al 10%, disolución de penicilina al 1%-estreptomicina y 400 μg/ml de G-418. Se cultivaron células CHO que expresaban el TRPA1 de rata en medio F-12 DMEM con FBS al 10%, disolución de penicilina al 1%-estreptomicina y 400 μg/ml de zeocina. Las células se sembraron 24 horas antes del ensayo en placas de 96 pocillos de forma que se obtuvieron ~ 50.000 células por pocillo el día del experimento. Las células se trataron con los compuestos de ensayo durante 10 minutos seguido por adición de AITC hasta una concentración final de 30μM (para el TRPA1 humano) y/o de 10μM (para el TRPA1 de rata) y 5 μCi/ml de $^{45}Ca^{+2}$ durante 3 minutos. Las células se lavaron y se lisaron usando una disolución tampón que contenía Triton X-100 al 1%, desoxicolato y SDS al 0,1%. La radiactividad en el lisado se midió en un dispositivo Packard TopCount después de la adición de un líquido de centelleo. (Toth, A. *et al*., *Life Sciences* (2003) 73, 487-498; (b) McNamara C. R. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. (2007) 104, 13525-13530).

Se representaron las curvas de respuesta a la concentración como el % de la respuesta máxima obtenida en ausencia del antagonista de ensayo. Los valores de la CI_{50} se pueden calcular a partir de la curva de respuesta a la concentración por análisis de regresión no lineal usando un programa GraphPad PRISM.

Los compuestos preparados se analizaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se dan en las tablas 2 y 3 para el receptor humano y de rata, respectivamente. El porcentaje de inhibición para las concentraciones de 1,0mM y 10,0mM se da en las tablas junto con detalles de la CI_{50} (nM) para ejemplos elegidos. Los valores de la CI_{50} (nM) de los compuestos se indican en las tablas 2 y 3, en las que “A” se refiere al valor de la CI_{50} de menos de 50 nM y “B” se refiere al valor de la CI_{50} en el intervalo de 50,01 a 500,0 nM.

Tabla 2: Resultados del estudio *in vitro* (humanos) de los compuestos de la invención

Ejemplos	Porcentaje de inhibición		Valor de CI_{50} (intervalo) en humanos
	a 1,0 µM	a 10,0 µM	
Ejemplo 1	13,22	45,97	-
Ejemplo 2	98,95	98,83	B
Ejemplo 3	88,95	98,49	B
Ejemplo 4	29,07	99,47	-
Ejemplo 5	95,27	99,86	A
Ejemplo 6	100,0	100,0	A
Ejemplo 7	80,36	99,80	A
Ejemplo 8	89,82	99,91	A
Ejemplo 9	99,16	98,42	A
Ejemplo 10	98,22	99,45	A
Ejemplo 11	98,63	97,11	A
Ejemplo 12	99,73	99,82	A
Ejemplo 13	98,20	98,09	A
Ejemplo 14	-	-	A
Ejemplo 15	60,05	96,77	-
Ejemplo 16	99,12	99,11	A
Ejemplo 17	97,52	98,77	B
Ejemplo 18	98,55	100,00	B
Ejemplo 19	95,03	98,18	B
Ejemplo 20	98,97	99,58	A
Ejemplo 21	95,42	100,00	B
Ejemplo 22	89,80	100,00	B
Ejemplo 23	97,67	99,01	A
Ejemplo 24	98,49	99,93	A
Ejemplo 25	98,54	98,80	A
Ejemplo 26	100,00	100,00	A
Ejemplo 27	93,22	99,13	A
Ejemplo 30	88,92	98,44	B
Ejemplo 31	98,03	98,46	A
Ejemplo 32	99,23	99,28	A
Ejemplo 33	96,94	96,89	A
Ejemplo 34	97,40	98,42	A
Ejemplo 35	99,14	99,96	A
Ejemplo 36	98,90	99,78	A
Ejemplo 37	99,01	97,73	A

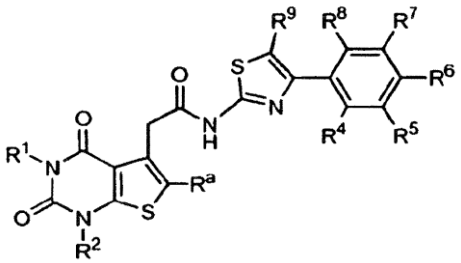
Tabla 3: Resultados del estudio *in vitro* (rata) de los compuestos de la invención

Ejemplos	Porcentaje de inhibición		Valor de CI_{50} (intervalo) en humanos
	a 1,0 µM	a 10,0 µM	-
Ejemplo 2	91,39	99,34	-
Ejemplo 3	82,36	99,66	-

Ejemplo 5	-	-	A
Ejemplo 6	99,71	99,87	B
Ejemplo 7	26,59	100,0	-
Ejemplo 8	95,53	100,0	B
Ejemplo 9	100,0	100,0	B
Ejemplo 10	96,08	100,0	B
Ejemplo 11	98,77	99,84	A
Ejemplo 12	97,80	100,0	B
Ejemplo 13	-	-	A
Ejemplo 14	-	-	A
Ejemplo 16	38,72	98,72	-
Ejemplo 17	93,11	99,23	B
Ejemplo 18	95,68	100,0	-
Ejemplo 19	89,38	99,24	-
Ejemplo 20	83,44	91,19	B
Ejemplo 21	93,55	99,74	-
Ejemplo 22	89,79	99,84	-
Ejemplo 23	100,0	99,68	B
Ejemplo 24	99,77	99,97	B
Ejemplo 25	99,15	99,35	B
Ejemplo 26	98,25	98,10	B
Ejemplo 27	97,94	98,05	B
Ejemplo 30	46,41	83,57	-
Ejemplo 31	96,78	97,31	B
Ejemplo 32	99,90	98,85	A
Ejemplo 33	96,47	97,29	B
Ejemplo 34	88,68	93,28	B
Ejemplo 35	90,09	98,26	B
Ejemplo 36	99,09	99,49	B
Ejemplo 37	94,86	97,04	A

REIVINDICACIONES

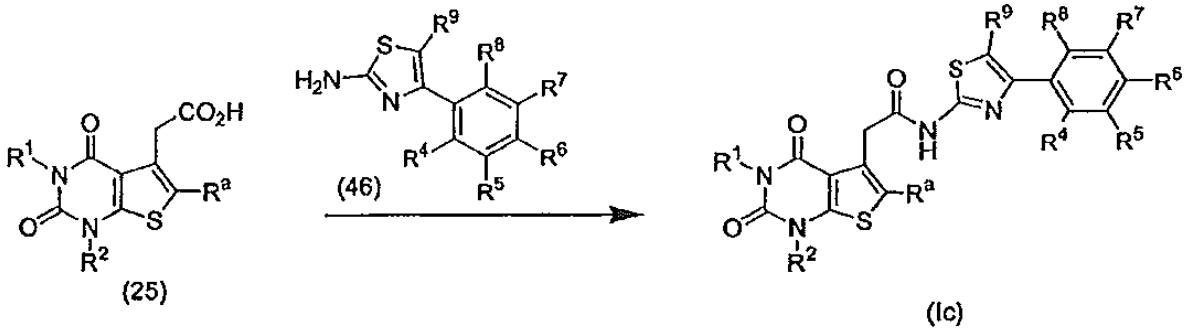
1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (25) con un compuesto de amina de fórmula (46)



en la que:

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

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

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo.

3.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^4, R^5, R^6 y R^7 se eligen independientemente entre hidrógeno, fluoro, trifluorometilo o trifluorometoxi.

4.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^8 es hidrógeno.

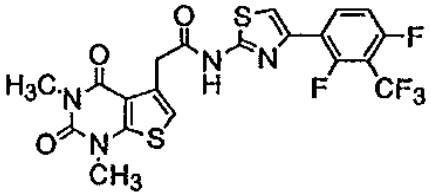
5.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^9 es hidrógeno.

6.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (25) se hace reaccionar con un compuesto de amina de fórmula (46) en presencia de un agente de acoplamiento.

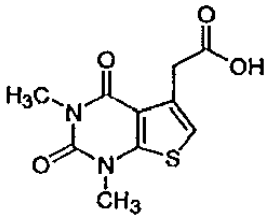
7.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (25) se hace reaccionar con un compuesto de amina de fórmula (46) en presencia de una base.

8.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (25) se hace reaccionar con un compuesto de amina de fórmula (46) en presencia de un disolvente.

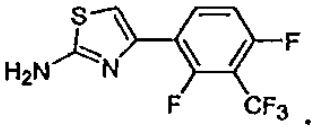
9.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ic) es

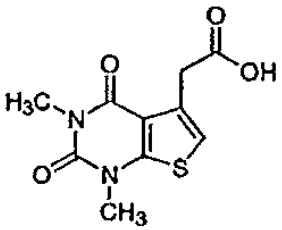


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula (25) es



y un compuesto de amina de fórmula (46) es



10.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCLHCl), hidroxibenzotriazol y 4-dimetilaminopiridina.

11.- Un compuesto de fórmula