

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 726**

51 Int. Cl.:

C07D 277/20	(2006.01) C07D 277/56	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01) C07D 307/68	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 13/00	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011** **E 11826905 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015** **EP 2620433**

54 Título: **Compuesto de amida sustituida**

30 Prioridad:

24.09.2010 WO PCT/JP2010/066572

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2015

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es:

KAWAMINAMI EIJI;
TAKAHASHI TATSUHISA;
KANAYAMA TAKATOSHI y
SAKAMOTO KAZUYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 537 726 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

Compuesto de amida sustituida

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de amida sustituida que es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por ácido lisofosfatídico (en lo sucesivo denominado como LPA).

10

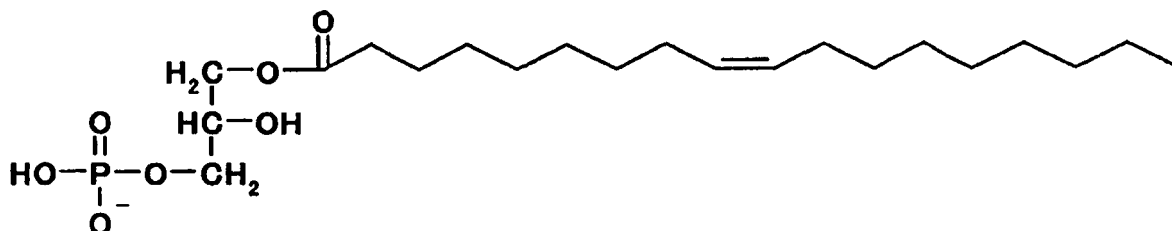
Técnica antecedente

El LPA es un fosfolípido, por ejemplo, como se representa mediante la siguiente fórmula química, que tiene una estructura simple que contiene una unidad de glicerol en la que un ácido graso está presente en la posición 1 o posición 2 y un grupo fosfato está enlazado en la posición 3. Los ejemplos del mismo incluyen 1-acil LPA, 1-alkil LPA, 1-alkenil LPA, 2-acil LPA, y similares. Además, tiene diversidad dependiendo del tipo de ácido graso, y puede clasificarse en 18:1-LPA, 18:3-LPA, 16:0- LPA y similares, de acuerdo con la longitud de la cadena de carbono y el grado de insaturación.

15

20

[Quim. 1]

**18:1 - LPA**

Se sabe que el LPA se produce en diversas partes del organismo vivo, tanto en el interior como en el exterior de las células, transduce señales en la célula principalmente mediante unión a un Receptor acoplado a proteína G presente sobre la superficie celular, y muestra diversos efectos fisiológicos. Se conocen 5 subtipos de receptores de LPA, LPA1 a LPA5. Entre estos, tres tipos de receptores, LPA1, LPA2 y LPA3, también se llaman EDG (Gen de diferenciación endotelial) 2, EDG4 y EDG7, respectivamente. Los subtipos de receptores de LPA se distribuyen en diversas partes del organismo vivo, pero el tejido de localización varía dependiendo del subtipo, y se piensa que cada uno de los subtipos de receptor está implicado en las funciones biológicas de cada tejido.

25

30

Se ha informado de que el LPA está presente en el semen en el tejido del tracto urinario inferior (Documento no de Patente 1), y se ha revelado que el LPA induce la contracción de tiras de tejido aisladas de útero y próstata *in vitro*, e incrementa la presión uterina *in vivo* (Documento de Patente 1).

35

Además, se ha informado de que el LPA induce la contracción de células de músculo liso de la vejiga, y el LPA también promueve la proliferación de células de la próstata obtenidas de hiperplasia benigna de próstata (Documentos no de Patente 2 y 3).

40

En las células nerviosas, el LPA1 está altamente expresado en oligodendrocitos y células de Schwann en un periodo de mielinización, y se expresa en correspondencia con el periodo de mielinización (Documento no de Patente 4).

También se sabe que en un modelo de ratón con desmielinización, la cantidad de ARNm de LPA1 disminuye en aproximadamente un 40 % (Documento no de Patente 5).

45

Se ha sugerido que el LPA inhibe la muerte celular de células de Schwann y oligodendrocitos, y está implicado en la mielinización (Documento no de Patente 6).

También se ha informado de que el LPA y LPA1 están implicados en la expresión del dolor neuropático (Documento no de Patente 7).

50

Se ha demostrado que el LPA está implicado en diversas enfermedades fibróticas. Se ha informado de que en la fibrosis hepática, el LPA promueve la concentración y la proliferación de células estrelladas que desempeñan un papel importante en el proceso de fibrosis hepática y que la concentración de LPA aumenta en pacientes con hepatitis C crónica y modelos de animal con diversas enfermedades hepáticas (Documentos no de Patente 8, 9, 10 y

11). También se ha informado de que en la fibrosis renal, la producción de LPA y la expresión de LPA1 aumenta en unos modelos de ratón con ligadura uterina unilateral, que es un modelo animal de fibrosis renal, y el avance de la fibrosis disminuye en ratones deficientes en LPA1 y antagonistas del receptor de LPA (Documento no de Patente 12). Se ha informado de que con respecto a la fibrosis pulmonar, la concentración de LPA en el fluido de lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades de fibrosis pulmonar idiopática, la concentración de LPA en el fluido de lavado broncoalveolar aumenta en modelos de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, y que el avance de la fibrosis y la muerte se inhiben extraordinariamente en ratones deficientes en LPA1 (Documento no de Patente 13).

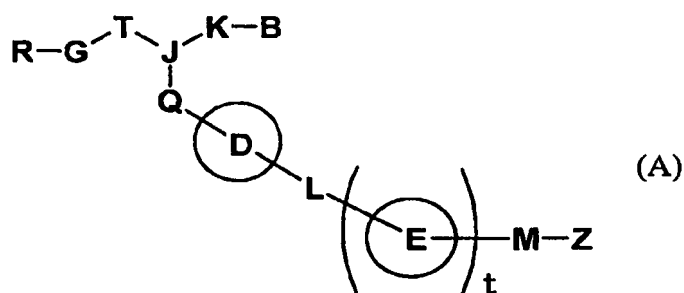
Además, se ha informado de que el LPA se acumula para mediar la activación de plaquetas y células endoteliales por LDL oxidado en lesiones por aterosclerosis, y se ha sugerido que el LPA está implicado en enfermedades cardiovasculares (Documento no de Patente 14).

Además, se sabe que en las enfermedades proliferativas, el LPA promueve la migración de células cancerosas (Documento no de Patente 15). Se ha informado de que la concentración de LPA aumenta en las ascitis de pacientes con cáncer ovárico, y en realidad promueve la proliferación de las células cancerosas ováricas (Documentos no de Patente 16 y 17). Se ha informado de que en el cáncer de próstata, la expresión del receptor de LPA1 aumenta en la lesión tumoral y la proliferación se potencia en las células cancerosas de próstata que sobreexpresan LPA1 (Documento no de Patente 18). También se ha informado de que en modelos de metástasis ósea del cáncer de mama, la sobreexpresión de LPA1 aumenta la proliferación tumoral/metástasis y el antagonista del receptor de LPA inhibe la metástasis (Documento no de Patente 19). Además, en los últimos años, se ha puesto de manifiesto rápidamente que diversas células que rodean a las células cancerosas ayudan a la supervivencia, crecimiento y metástasis distante de células cancerosas en los tejidos cancerosos. Se ha puesto de manifiesto que células madre mesenquimales derivadas de grasa humana diferencian fibroblastos asociados con tumor a través de la activación de LPA1 en tejidos tumorales por trasplante con células cancerosas, promoviendo así el crecimiento /angiogénesis de tumores (Documento no de Patente 20).

A partir de los descubrimientos obtenidos por diversos estudios sobre el LPA y receptores de LPA, se piensa que un agente que inhibe la actividad fisiológica de LPA, en particular, un antagonista de LPA1, puede ser útil como fármaco para prevenir o tratar enfermedades utológicas, tales como disfunción urinaria asociada con hiperplasia prostática benigna y similares, enfermedades neurológicas del sistema nervioso central/periférico y enfermedades nerviosas urológicas, hepatitis e insuficiencia renal, enfermedades fibróticas, tales como fibrosis pulmonar idiopática y similares, enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis y similares, y enfermedades proliferativas, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico y similares.

Mientras tanto, se sabe que un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (A) tiene una acción antagónica del receptor de LPA y es útil para diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedades del sistema urinario, enfermedades relacionadas con el cáncer, enfermedades proliferativas, enfermedad inmune inflamatoria, enfermedades relacionadas con el cerebro, enfermedades crónicas, y similares (Documento de Patente 2).

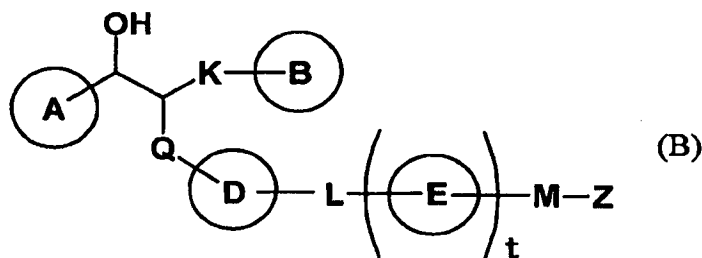
[Quim. 2]



(donde Z representa un grupo ácido, para los demás, remitirse a la publicación).

Además, se sabe que un compuesto representado por la fórmula (B) tiene una acción antagónica del receptor de LPA u es útil para diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedades del sistema urinario (síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna, enfermedades neurógenas de la vejiga y similares), enfermedades relacionadas con el cáncer, enfermedades proliferativas, enfermedades inmunes inflamatorias, enfermedades relacionadas con el cerebro, enfermedades crónicas, y similares (Documento de Patente 3).

[Quim. 3]



(para los símbolos en la fórmula, remitirse a la publicación.)

En cualquiera de los documentos anteriores, no existe ninguna divulgación específica del compuesto de la presente invención.

Documento de la técnica anterior

Documento no de Patente

[Documento no de Patente 1] FEBS Lett. 2002, 523, 187.

[Documento no de Patente 2] J. Urol. 1999, 162, 1779.

[Documento no de Patente 3] J. Urol. 2000, 163, 1027.

[Documento no de Patente 4] Eur. J. Neurosci. 1998, 10, 1045.

[Documento no de Patente 5] J. Comp. Neurol. 1998, 398, 587.

[Documento no de Patente 6] Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, 96, 5233.

[Documento no de Patente 7] Nat. Med. 2004, 10, 712.

[Documento no de Patente 8] Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 277, 72.

[Documento no de Patente 9] Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 248, 436.

[Documento no de Patente 10] J. Clin. Gastroenterol. 2007, 41, 616.

[Documento no de Patente 11] Life Sci. 2008, 81, 1009.

[Documento no de Patente 12] J. Am. Soc. Nephrol. 2007, 18, 3110.

[Documento no de Patente 13] Nat. Med. 2007, 14, 45.

[Documento no de Patente 14] Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, 96, 6931.

[Documento no de Patente 15] Biochem. Biophysic. Res. Commun. 1993, 193, 497.

[Documento no de Patente 16] JAMA 1998, 280, 719.

[Documento no de Patente 17] J. Natl. Cancer. Inst. 2001, 93, 762.

[Documento no de Patente 18] Endocrinology 2006, 147, 4883.

[Documento no de Patente 19] Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2006, 103, 9643.

[Documento no de Patente 20] Biochim Biophys Acta. 2010, 1801, 1205.

[Documento de Patente 1] Opúsculo de Publicación Internacional WO 02/062389

[Documento de Patente 2] Opúsculo de Publicación Internacional WO 2004/031118

[Documento de Patente 3] Opúsculo de Publicación Internacional WO 2005/058790

Sumario de la Invención

Problemas que deben resolverse por la invención

La presente invención proporciona un compuesto de amida sustituida que es útil como un componente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por LPA.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han realizado estudios intensos sobre un compuesto que tenga una acción antagonista contra el receptor de LPA, y como resultado, han descubierto que un compuesto de amida sustituida, que es el compuesto de la presente invención, tiene una acción antagonista excelente contra el receptor de LPA y es útil como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por el LPA, completando así la presente invención.

La presente invención se refiere al compuesto 2-([(2-ciano-4-metoxifenil)acetil](3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 2-([(2-ciano-4-metoxifenil)acetil](3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo, y un excipiente.

Además, la presente invención se refiere una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por LPA, que comprende 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo, y un excipiente.

Además, la presente invención se refiere al compuesto 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo para su uso en un método para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por LPA, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto o una sal del mismo.

Efectos de la Invención

El compuesto 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo tiene una acción antagónica contra el receptor de LPA y puede usarse como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por LPA.

Mejor modo de realizar la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención la invención se describirá en detalle. Además, "el compuesto 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida o una sal del mismo" puede indicarse en lo sucesivo en el presente documento como "el compuesto de la presente invención" o "el compuesto" en algunos casos.

En la presente memoria, las "enfermedades provocadas por LPA" se refieren a, por ejemplo, enfermedades tales como enfermedades del sistema urinario (hiperplasia prostática benigna (disfunción urinaria asociada con hiperplasia prostática benigna, y similares), vejiga hiperactiva, vejiga neurógena, esclerosis del cuello de la vejiga, vejiga hipoactiva, y similares), neuropatía central/periférica (dolor neuropático, neuropatía diabética periférica dolorosa, degeneración de células nerviosas/muerte de células nerviosas tras apoplejía, y similares), enfermedades relacionadas con el cáncer (cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, y similares), enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, osteoartritis en las rodillas, hepatitis C, y esteatohepatitis no alcohólica), enfermedades asociadas con fibrosis (enfermedades renales crónicas, fibrosis pulmonar idiopática, y rechazo crónico después de transplante no de órganos), enfermedades cardiovasculares, tales como arteriosclerosis y similares. En otra realización, los ejemplos de las enfermedades provocadas por LPA incluyen enfermedades del sistema urinario (hiperplasia prostática benigna (disfunción urinaria asociada con hiperplasia prostática benigna, y similares), vejiga hiperactiva, vejiga neurógena, esclerosis del cuello de la vejiga, vejiga hipoactiva, y similares).

El compuesto puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria, el compuesto de la presente invención se describirá únicamente en una forma de isómero, pero la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y por consiguiente, puede existir en forma de isómeros ópticos basados en los mismos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la presente invención como una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención también incluye un farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención. El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar, a través de solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención y puede formar una sal de adición de ácidos o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, o bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos, tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la presente invención y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

5 (Métodos de preparación)

El compuesto de la presente invención y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de los mismos y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional pertinente por un grupo protector adecuado (un grupo que
10 puede convertirse fácilmente en el grupo funcional pertinente) en la etapa desde el material de partida a un intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse u usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de
15 método, un compuesto deseado puede obtenerse introduciendo el grupo protector, realizando la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de la presente invención puede prepararse introduciendo un grupo específico o realizando la reacción usando el compuesto obtenido de la presente invención en la etapa desde un material de
20 partida hasta un intermedio, justo como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede realizarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia, tales como esterificación, amidación, deshidratación corrientes, y similares.

El compuesto puede aislarse y purificarse como sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas. Las sales del compuesto de la presente invención pueden prepararse realizando el
25 tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación se realizan empleando operaciones químicas corrientes, tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.
30

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado o por separado usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para la designación de resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para introducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares, y otros), y además, los isómeros también pueden prepararse a
35 partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

La actividad farmacológica del compuesto de la presente invención se confirmó mediante los ensayos que se muestran más adelante.
40

Ejemplo de Ensayo 1 Acción antagonista del Compuesto de la presente invención sobre LPA1 humano

La acción antagonista sobre LPA1 humano se evaluó con un índice de acción inhibidora en el aumento estimulado por LPA en concentración de ion calcio intracelular, usando células LPA1-CHO humanas [células en las que los
45 receptores de LPA1 humano se expresan de forma estable en líneas celulares de CHO (deficientes en genes dhfr)].

El establecimiento de células LPA1-CHO humanas se realizó basándose en las técnicas de ingeniería genética básicas.

Las células establecidas se mantuvieron mediante un paso a un medio de α -MEM libre de ácido nucleico (Invitrogen) que contenía FBS al 10 %, penicilina al 1 %/estreptomina (Invitrogen), y metotrexato 100 nM, y antes del experimento, el medio se reemplazó por un medio que había sido reducido a 1 % de la concentración de PBS, después se sembraron en placas de 96 pocillos a $1,5 \times 10^5$ células/100 μ l/pocillo, y se incubaron durante una
50 noche.

En el día del experimento, se preparó una solución 0,5 μ M de Fluo-4 [una solución preparada añadiendo HEPES 20 nM (Sigma), probenecid 250 nM (Nacalai Tesque), BSA al 0,05 %, Fluo-4 AM 0,5 μ M (Dojindo Laboratories) y Pluronic F217 0,1 % (Molecular Probe Co.) a una solución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen)], y se cargó Fluo-4 en las células, incubando durante 2 horas a temperatura ambiente.
55

Después de cargar Fluo-4, la solución de Fluo-4 se reemplazó por una solución de reacción [una solución obtenida añadiendo HEPES 20 nM, probenecid 250 nM y BSA al 0,05 % a una solución salina equilibrada de Hank], y después se realizó la medición usando un dispositivo para medir una concentración de calcio intracelular (FLIPR tetra, Molecular Devices Inc.).
60

Una solución de reacción en la que se había disuelto el compuesto de la presente invención (con una concentración
65

final de 0,1 nM a 10 μ M) se añadió en cada uno de los pocillos, las señales se midieron con respecto al tiempo durante 4 minutos, después se les añadió una solución de reacción en la que se había disuelto LPA (concentración final 100 nM), y las señales se midieron con respecto al tiempo durante 2 minutos. Se calculó la diferencia entre la respuesta máxima y mínima durante un minuto a partir de la adición de LPA. Se calculó la actividad inhibidora, con una respuesta cuando solo se añadió LPA (sin incluir el compuesto) se recogió como inhibición del 0 %, y una respuesta cuando se añadió una solución de reacción que no incluía ni el compuesto ni LPA se recogió como inhibición del 100 %. Después, se calculó la concentración inhibitoria al 50 % como un valor CI_{50} (nM). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los Ejemplos N° 1 - 18 y 20 - 28 no son parte de la presente invención y se proporcionan únicamente con propósitos informativos.

Las células LPA1-CHO humanas usadas en los presentes ensayos fueron las células con la misma secuencia que la secuencia descrita en la Secuencia N° 1 en el opúsculo de la Publicación Internacional WO99/19513 o que en la secuencia descrita en Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, N° 231, páginas 619-622. Además, Ej. representa el N° de Ejemplo como se indica más adelante.

[Tabla 1]

Ej.	CI_{50} (nM)	Ej.	CI_{50} (nM)
1	24	15	14
2	32	16	32
3	14	17	16
4	33	18	22
5	25	19	33
6	20	20	31
7	23	21	32
8	21	22	16
9	23	23	26
10	19	24	12
11	40	25	21
12	16	26	20
13	21	27	11
14	32	28	23

Ejemplo de Ensayo 2 Acción Inhibidora del Compuesto de la presente invención sobre el aumento en la presión uterina inducido por LPA en ratas con anestesia (con administración por vía intravenosa a 0,1 mg/kg)

Se anestesiaron ratas Wistar macho (Charles River, con 9 a 12 semanas de edad) con uretano (1,2 g/kg ip), y se mantuvieron en posición supina sobre una mesa de operaciones mantenida a 37 °C. Se realizó una incisión por la línea media en una porción abdominal inferior y así se expuso la vejiga. Se realizó una incisión en una pequeña porción del ápice de la vejiga, se insertó de forma anterógrada un microchip transductor de presión (Millar), y después se situó en la uretra, y se registró de forma continua la presión uretral. Además, se colocó una cánula para administración de fármaco en la vena femoral. Después de aproximadamente 1 hora de estabilización, el compuesto de la presente invención (0,1 mg/kg) se administró por vía intravenosa. Después de 5 minutos, se administró por vía intravenosa LPA (1-oleoil) a 3 mg/kg, y se registraron los cambios en la presión uretral. Se registraron las tasas inhibitorias (%) del compuesto de la presente invención en el aumento estimulado por LPA en la presión uretral en comparación con aquellas después de la administración del disolvente del compuesto de la presente invención.

Ejemplo de Ensayo 3 Estimación de la concentración en Plasma (2 Horas después de la administración oral) después de Administración del compuesto de la presente invención en Ratas Usando el método de bioensayo *Ex Vivo*

Puede estimarse la concentración en el plasma después de la administración del compuesto de la presente invención en ratas de acuerdo con un método de bioensayo. Esto es, se administran por vía oral compuestos de ensayo a ratas Wistar macho (Charles River, 6 semanas de edad, y en ayunas), y después de un periodo de tiempo determinado, se recoge sangre del plexo basilar oftálmico para dar plasma. El compuesto se extrae del plasma, y el compuesto extraído se disuelve en una cantidad determinada de DMSO. Además, para la curva patrón, se prepara por separado el plasma en el que se han disuelto los compuestos a diversas concentraciones, y se realiza el mismo procedimiento de extracción.

Se mide la acción inhibitoria en el aumento estimulado por LPA en la concentración de ion calcio intracelular en células que expresan LPA1 en el extracto de DMSO, y se estima la concentración en plasma en el individuo después de la administración a partir de la curva patrón.

Ejemplo de Ensayo 4 Ensayo Farmacocinético (PK) del compuesto de la presente invención en organismo de rata

Como animales de experimento, se usaron ratas SD macho que se habían puesto en ayunas desde el día anterior a la administración hasta 6 horas después de la administración y se les había restringido el agua desde inmediatamente antes de la administración hasta 6 horas después de la administración.

- 5 Se administró la sustancia de ensayo, que se había disuelto en una solución solubilizante que contenía *N,N*-dimetilformamida, polietilenglicol, o similares. En el caso de administración oral, la sustancia de ensayo se administró a la fuerza por vía oral (1 mg/5 ml/kg) usando una sonda oral, mientras que en el caso de administración intravenosa, la sustancia de ensayo se administró (1 mg/l ml/kg) a la vena caudal, o la vena yugular total o vena femoral que se había sometido de antemano a canulación. En un momento puntual determinado después de la
10 administración, se tomaron muestras de sangre completa en cada uno de los momentos puntuales a una cantidad de hasta 250 μ l en presencia de un anticoagulante (heparina o similar). En el caso de administración oral, se realizó la toma de muestras de sangre en momentos puntuales de 0,25, 0,5, 1,2, 4, 6 y 24 horas después de la administración, mientras que en el caso de administración intravenosa, se realizó la toma de muestras de sangre en momentos puntuales de 0,1, 0,25, 0,5, 1,2, 4, 6 y 24 horas después de la administración. Se realizó la toma de muestras de
15 sangre del plexo venoso en el suelo orbitario y la cánula de la arteria femoral o vena caudal que se había aplicado por anticipado.

- La muestra de sangre se almacenó con congelación y después se sometió a una operación de centrifugación para obtener plasma. La concentración de la sustancia de ensayo en el plasma así obtenido se calculó mediante la
20 medición por CL/EM. Como resultado, por ejemplo, en la administración oral a 1 mg/kg, la C_{max} (la concentración máxima en plasma) del compuesto del Ejemplo 19 fue 108 (ng/ml), la AUC (concentración en plasma - área bajo la curva de tiempo) fue 782 (ng-h/ml), y la BA (biodisponibilidad) fue 90 %.

- Como resultado del ensayo anterior, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una excelente acción antagonista del receptor de LPA. También se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene excelente absorbabilidad oral. Por tanto, el compuesto puede usarse para el tratamiento de enfermedades
25 provocadas por LPA, o similares.

- Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como un ingrediente activo puede prepararse usando excipientes que se usan normalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos que se usan habitualmente.
30

- La administración puede realizarse tanto por administración por vía oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, como por administración parenteral, tal como inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.
35

- La composición sólida para uso en la administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador, o un agente de ayuda a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.
40

- La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también contiene diluyentes inertes de uso general, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares, tales como un agente de ayuda a la solubilización, un agente humectante, un agente de suspensión, endulzantes, saborizantes, aromatizantes o antisépticos.
45

- Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos de los disolventes no acuosos incluyen alcoholes, tales como etanol. Tal composición
50 puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizador o un agente de ayuda para solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro bacterioestático, mezclado de un bactericida o irradiación. Además, estos también pueden usarse para preparar una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

- El agente para uso externo incluye pomadas, parches, cremas, gelatinas, emplastos, espráis, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones de uso general, y similares.
60

- Como los agentes transmucosales, tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con un método conocido
65

convencionalmente. Por ejemplo, se les pueden añadir adecuadamente un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un agente espesante, o similares. Para su administración, puede usarse un dispositivo adecuado para inhalación o aspiración. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o rociador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Puede usarse un inhalador de polvo seco o similar para administración individual o múltiple, y puede usarse polvo seco o una cápsula que contenga. Como alternativa, este puede estar en una forma, tal como un rociador en aerosol presurizado que usa un agente de expulsión adecuado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares.

En administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg, de peso corporal, se administra en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide adecuadamente en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad y el género, y similares.

El compuesto de la presente invención puede usarse junto con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera eficaz el compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente o por separado y de forma continua o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para administración simultánea pueden ser una mezcla o pueden prepararse individualmente.

Ejemplos

Más adelante en el presente documento, los métodos de preparación para el compuesto de la presente invención se describirán en mayor detalle con referencia a Ejemplos. Además, la presente invención no se limita únicamente a los métodos de preparación de los Ejemplos y Ejemplos de Preparación específicos posteriores, si no que el compuesto de la presente invención puede prepararse mediante una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para una persona experta en la materia. Los Ejemplos N° 1 - 18, y 20 - 28 no son parte de la presente invención. Los datos relacionados con estos Ejemplos se proporcionan únicamente para propósitos de información.

Además, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos de preparación y Tablas como se describen más adelante.

Rf: Ejemplo de preparación N°,

Ej: Ejemplo N°,

Datos: Datos fisicoquímicos,

LEN⁺: representando valores de m/z en LEN-EM (iones positivos), y representando [M+H]⁺ picos a menos que se indique otra cosa, LEN⁻: representando valores de m/z en LEN-EM (iones negativos), y representando [M-H]⁻ picos a menos que se indique otra cosa,

APCI⁺: representando valores de m/z en APCI-EM (iones positivos), y representando [M+H]⁺ picos a menos que se indique otra cosa,

FAB⁺: representando valores de m/z en FAB-EM (iones positivos), y representando [M+H]⁺ picos a menos que se indique otra cosa,

FAB⁻: representando valores de m/z en FAB-EM (iones negativos), y representando [M-H]⁻ picos a menos que se indique otra cosa,

EI⁺: representando valores de m/z en EI-EM (iones positivos), y representando [M]⁺ picos a menos que se indique otra cosa,

RMN-DMSO-d₆: δ (ppm) en RMN ¹H en DMSO-d₆,

RMN-CDCl₃: δ (ppm) en RMN ¹H en CDCl₃,

Estructura: Fórmula estructural,

Sin: Método de preparación (en el que el número muestra que el compuesto se prepara por el mismo modo en el compuesto que tiene el N° de Ejemplo y R como prefijo antes del número muestra que el compuesto se prepara de la misma manera que el compuesto que tiene el N° de Ejemplo de Preparación),

HCl: clorhidrato,

salmuera: salmuera saturada,

DMSO: dimetilsulfóxido,

THF: tetrahidrofurano,

EtOH: etanol,

DMF: N,N-dimetilformamida,

MeOH: metanol,

CHCl₃: cloroformo,

CDI: 1,1'-carbonildiimidazol,

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno,

DMAP: 4-dimetilaminopiridina,
 NBS: N-bromosuccinimida,
 AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo),
 Pd(PPh₃)₄: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0),
 Zn(CN)₂: dicianocinc,
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,
 DBAD: azodicarboxilato de di-*terc*-butilo,
 MgSO₄: sulfato de magnesio anhidro,
 Na₂SO₄: sulfato sódico anhidro,
 M: mol/l.

Ejemplo de Preparación 1

Se añadieron 1-(5-metoxipiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (100 mg) y una solución acuosa 5 M de hidróxido potásico (2 ml) a etilenglicol (2 ml), seguido de calentamiento a 120 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de agua enfriada con hielo, y se añadió más cantidad de ácido clorhídrico 1 M a la misma para ajustar la mezcla para que fuera débilmente ácida, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida para preparar ácido 1-(5-metoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxílico (55 mg).

Ejemplo de Preparación 2

Se añadió 2-(clorometil)-5-metoxipiridina (125 mg) a DMSO (5 ml), y posteriormente, se añadió una solución acuosa de cianuro potásico (cianuro potásico (155 mg) y agua (1 ml)) a lo mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Una cantidad adecuada de agua purificada se vertió en la mezcla de reacción en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua purificada y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y después el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar (5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo (110 mg).

Ejemplo de Preparación 3

A una mezcla de (5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo (0,11 mg), 1-bromo-2-cloroetano (0,2 ml) y cloruro N-bencil-N,N,N-trietilamonio (20 mg) se le añadió lentamente gota a gota una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (2 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Se vertió agua enfriada con hielo en la mezcla de reacción, seguido de la extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para preparar 1-(5-metoxipiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (100 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 4

Se añadió 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (10 g) a acetonitrilo (100 ml), y posteriormente, se le añadió NBS (11,4 g), seguido de agitación durante 3 horas en calentamiento a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió NBS (5,0 g), seguido de agitación durante 2 horas a reflujo, y después se le añadió más cantidad de NBS (5,0 g), seguido de agitación durante aproximadamente 12 horas en las mismas condiciones. Se vertió lentamente una cantidad adecuada de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción en refrigeración, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para preparar 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (8,86 g).

Ejemplo de Preparación 5

Se añadió 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (6,84 g) a tetracloruro de carbono (114 ml) y posteriormente, se le añadieron NBS (5,35 g) y AIBN (2,25 g), seguido de agitación a aproximadamente 90 °C durante 2 horas, y después se le añadieron NBS (5,0 g) y AIBN (0,9 g), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora más. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después el material insoluble se recogió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para preparar 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,55 g).

Ejemplo de Preparación 6

Se añadió 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (10 g) a DMF (100 ml) en refrigeración con hielo, y posteriormente, se le añadió lentamente ácido tricloroisocianúrico (13,6 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de esto, se le añadió una cantidad equivalente de ácido tricloroisocianúrico varias veces en porciones divididas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante un día. El material insoluble en la mezcla de reacción se recogió por filtración a través de Celite, y al filtrado se le añadió agua enfriada con hielo que incluía

una cantidad mínima de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 , y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3→1:1) para preparar 5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (6,7 g).

5

Ejemplo de Preparación 7

Se añadió 2-(dietoximetil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (12,1 g) a acetona (300 ml) y posteriormente, se le añadió ácido clorhídrico 1 M (150 ml), seguido de agitación a 55 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó mediante la adición de una cantidad adecuada de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar 2-formil-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (8,25 g).

15 Ejemplo de Preparación 8

Se añadieron 2,2-dietoxietanotioamida (9,21 g), carbonato de calcio (3,39 g) y una cantidad adecuada de Tamices Moleculares de polvo (4 Angstroms, aproximadamente 2 veces una cuchara medicinal) a EtOH (220 ml), y posteriormente, se le añadió gota a gota 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (13,1 g) preparado por el método de Plouvier, *et al.* (Heterocycles, 1991 32, 693,) durante aproximadamente 5 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Después de esto, la mezcla se calentó lentamente a 55 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una cantidad adecuada de agua, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 , y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para preparar 2-(dietoximetil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato etilo (12,1 g).

30 Ejemplo de Preparación 9

Se añadió 3-fenilpropan-1-amina (1,3 g) a cloruro de metileno (30 ml) y posteriormente, se añadieron secuencialmente 2-formil-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g) y ácido acético (1,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. Después de esto, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,69 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió CHCl_3 , y se añadió adicionalmente una cantidad adecuada de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de agitación y después realizando separación de líquidos. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y después el disolvente se evaporó a presión reducida. La sustancia oleosa de color amarillo obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl_3 :MeOH = 250:1) para preparar 5-metil-2-[(3-fenilpropil)amino]metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,56 g).

40

Ejemplo de Preparación 10

Se añadieron 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,0 g), trietilamina (0,2 ml) y cianuro de trimetilsililo (0,9 ml) a cloruro de metileno (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadieron EtOH (12 ml) y clorotrimetilsilano (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después el disolvente se evaporó. Se vertieron dicloroetano (20 ml), EtOH (10 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) en el residuo obtenido, seguido de agitación enérgica a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con una cantidad adecuada de CHCl_3 , la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y después el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar (2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acetato de etilo (0,67 g).

Posteriormente, se preparó ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acético (0,35 g) a partir de (2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acetato de etilo (0,67 g) de la misma manera que el método del Ejemplo de Preparación 24.

55

Ejemplo de Preparación 11

Se añadió ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (1,07 g) a EtOH (20 ml) y se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con una cantidad adecuada de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (1,15 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

65

Posteriormente, se añadieron 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (200 mg), trifenilfosfina (382 mg) y 2-

fluoroetanol (93 mg) a THF, y posteriormente, se le añadió DBAD (335 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar 1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (190 mg) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

Además, se añadió 1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (190 mg) a una solución de EtOH/THF (1:1) (10 ml), y posteriormente, se añadió le gota a gota una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se neutralizó mediante la adición de agua purificada y ácido clorhídrico 1 M, y después el material insoluble resultante se recogió por filtración para preparar ácido 1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico (152 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 12

Los siguientes productos se prepararon con una modificación parcial del método de Johnson, *et al.* (Tetrahedron Lett., 2004 45, 8483-8487).

Se añadió N-bencilmetano sufonamida (2,0 g) a THF (40 ml), y posteriormente, se le añadió gota a gota una solución 1,66 M de n- butil-litio en n-hexano (13,1 ml) en refrigeración a -78 °C, seguido de agitación durante 5 minutos y después calentamiento a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente gota a gota una mezcla preparada añadiendo acetaldehído (2,4 ml) a THF (20 ml), seguido de agitación durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con CHCl₃, la capa acuosa se separó con un separador de fases, y el disolvente de la capa orgánica se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 20:1) para preparar N-bencil-2-hidroxipropano-1-sufonamida (1,94 g) en forma de un sólido de color blanco.

Posteriormente, se añadieron N-bencil-2-hidroxipropano-1-sufonamida (1,94 g), DMAP (0,52 g), trietilamina (1,77 ml) y *tert*-butildimetilclorosilano (1,91 g) a cloruro de metileno (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó mediante la adición de MgSO₄, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar N-bencil-2-[[*tert*-butil (dimetil)silil]oxi]propano-1-sufonamida (1,84 g).

Además, se añadieron N-bencil-2- [[*tert*-butil (dimetil)silil]oxi]propano-1-sufonamida (1,8 g) e hidróxido de paladio al 10 % (0,5 g) a acetato de etilo (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 10:1) para preparar 2-[[*tert*-butil (dimetil)silil]oxi]propano-1-sufonamida (1,04 g) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 13

Se añadió [(4-[[dimetilamino)sulfonil]carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil](3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo (4,12 g) a dioxano (30 ml), y después se vertió en el mismo una solución 4 M de ácido clorhídrico/dioxano (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas en una atmósfera de gas argón cerrada herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un sólido de color blanco de clorhidrato de N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-2-[[3-fenilpropil]amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (3,4 g).

Ejemplo de Preparación 17

Se añadió ácido 2-[[(*tert*-butoxicarbonil)(3-fenilpropil)amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (4,0 g) a THF anhidro (120 ml) y después se le añadió CDI (2,49 g), seguido de agitación a aproximadamente 60 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se le añadieron secuencialmente *N,N*-dimetilsulfamida (2,54 g) y DBU (2,34 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 1 M y agua enfriada con hielo, seguido de extracción varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para preparar un sirope incoloro de [(4-[[dimetilamino)sulfonil]carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil](3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo (4,12 g).

Ejemplo de Preparación 19

Se añadió 5-metil-2-[[3-fenilpropil]amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (6,7 g) a THF (67 ml) y después se le añadió gradualmente dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,59 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la sustancia oleosa e incolora obtenida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para preparar 2-[[(*tert*-butoxicarbonil)(3-fenilpropil)aminometil]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de

etilo (8,34 g).

Ejemplo de Preparación 24

- 5 Se añadió 2-[[[3-(4-fluorofenil)propil] {[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,25 g) una solución de THF/EtOH (2:1) (3 ml), y además, se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. En la mezcla de reacción se vertió una cantidad adecuada de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio que contenía ácido clorhídrico 1 M (2,5 ml) y agua enfriada con hielo, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 , y el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar un residuo de color blanco (0,21 g). Este se solidificó con una pequeña cantidad de éter dietílico-éter diisopropílico (1:1), se diluyó en, y se lavó con el mismo disolvente, y se recogió por filtración para preparar un sólido de color blanco de ácido 2-[[[3-(4-fluorofenil)propil] {[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico.

Ejemplo de Preparación 49

- 20 Se añadieron {[2-(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo (1,1 g) y ácido trifluoroacético (2,3 ml) a cloruro de metileno (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar una sustancia oleosa de color amarillo pálido de N-(2-hidroxietil)-N-metilsulfamida (0,66 g).

Ejemplo de Preparación 51

- 25 Se añadió 5-bromo-2-[[[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]{3-fenilpropil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (415 mg) a DMF (5,2 ml), y después se le añadieron secuencialmente Pd (PPh_3)₄ (430 mg) y Zn (CN)₂ (110 mg), seguido de agitación a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se vertió en su interior una cantidad adecuada de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 1:1) y de nuevo de purificó repetidamente para preparar una sustancia oleosa e incolora de 5-ciano-2-[[[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]{3-fenilpropil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (65 mg).

Ejemplo de Preparación 53

- 35 Se añadieron 3-fenilpropan-1-amina (1,46 g) y carbonato potásico (1,64 g) a acetonitrilo (55 ml) y se le añadió gradualmente gota a gota una solución de 2-(bromometil)-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (2,79 g) en acetonitrilo (30 ml) en un baño de hielo con MeOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl_3 :MeOH = 100:0 a 95:5) para preparar 5-cloro-2-[[[3-fenilpropil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (3,04 g).

Ejemplo de Preparación 72

- 45 En una atmósfera de argón, se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,52 ml) a cloruro de metileno (10 ml), seguido de refrigeración a aproximadamente -10 °C en un baño de MeOH/hielo. Después, se le añadió gota a gota *terc*-butanol (0,44 g), seguido de agitación durante aproximadamente 30 minutos en refrigeración. Por separado, se preparó una cantidad adecuada de una solución de cloruro de metileno que contenía trietilamina (1,4 ml) y 2-(metilamino)etanol (0,4 ml) y se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió gota a gota lentamente la solución enfriada de cloruro de metileno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. En la mezcla de reacción se vertió una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 0,5 M enfriado, seguido de la extracción con una cantidad adecuada de CHCl_3 . Las capas orgánicas obtenidas se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar un sirope incoloro de {[2-(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo (1,15 g).

Ejemplo de Preparación 75

- 60 Se añadieron 2-[[[3-(4-fluorofenil)propil]amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg), ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (130 mg), trietilamina (0,17 ml) y HATU (280 mg) a DMF (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. En la mezcla de reacción se vertió una solución acuosa enfriada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con una cantidad adecuada de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para preparar un aceite de color amarillo y una sustancia de 2-[[[3-(4-

fluorofenil)propil][1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]amino)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (260 mg).

Ejemplo de Preparación 93

- 5 Se añadió [4-(metilsulfanil)fenil]acetonitrilo (2,5 g) y cloruro de N-bencil-*N,N,N*-triethylamonio (0,38 g) a bromocloroetano (2,8 ml) y se le añadió lentamente una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (15 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con tolueno y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para preparar 1-[4-(metilsulfanil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (2,82 g) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

- Después, se añadieron 1-[4-(metilsulfanil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (2,82 g) e hidróxido potásico (2,4 g) a una solución mixta de agua purificada (15 ml) y etilenglicol (15 ml), seguido de agitación a 140 °C durante 4 horas.
- 15 La mezcla de reacción se vertió en una solución mixta de agua enfriada con hielo (100 ml) y ácido clorhídrico 6 M (50 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para preparar ácido 1-[4-(metilsulfanil)fenil]ciclopropanocarboxílico (1,09 g) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 95

- 20 Se añadieron 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,25 g), trifenilfosfina (3,51 g) y 2,2-difluoroetanol (1,1 g) a THF (25 ml) y se le añadieron (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (2,7 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 10:1) para preparar
- 25 una sustancia oleosa e incolora de 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-fluorobenzaldehído (0,5 g).

Ejemplo de Preparación 96

- 30 Se añadieron secuencialmente 4-etoxi-2-fluorobenzaldehído (1,6 g), trietilamina (0,2 ml) y trimetilsilanocarbonitrilo (1,5 ml) a cloruro de metileno (17 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadieron EtOH (16 ml) y clorotrimetilsilano (3,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con una cantidad
- 35 adecuada de acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar un sólido de color blanco de [4-etoxi-2-fluorofenil](hidroxi)acetato de etilo (1,55 g).

Ejemplo de Preparación 99

- 40 Se añadieron secuencialmente [4-etoxi-2-fluorofenil](hidroxi)acetato de etilo (1,55 g), [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (2,3 ml), una base de Hunig (2,2 ml) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (4,73 g) a cloruro de metileno (15,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió una cantidad adecuada de agua purificada, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavando después con salmuera y secando sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 5:1) para preparar una sustancia oleosa e incolora de (4-etoxi-2-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}acetato de etilo (1,55 g).

Ejemplo de Preparación 103

- Se añadieron secuencialmente 5-metil-2-[(3-fenilpropil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,8 g), una base de Hunig (0,15 ml), ácido (4-etoxi-2-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}acético (0,95 g) y HATU (1,1 g) a acetonitrilo (53 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó
- 55 a presión reducida y al residuo se le añadieron una cantidad adecuada de agua purificada y ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 1:1) para preparar 2-[4-(4-etoxi-2-fluorofenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silanoundec-1-il]-5-metil-
- 60 1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,45 g) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

- Después, se añadieron 2-[4-(4-etoxi-2-fluorofenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silanoundec-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,45 g) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5 ml) a una solución de THF/EtOH (1:1) (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se neutralizó mediante la adición de una cantidad
- 65 adecuada de agua purificada y ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar

ácido 2-[4-(4-etoxi-2- fluorofenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silanoundec-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (1,35 g).

Ejemplo de Preparación 104

Se añadieron ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (4,5 g) y ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) a EtOH (60 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió una cantidad adecuada de bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (5,0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 105

Se añadieron secuencialmente 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,7 g), carbonato potásico (0,7 g) y yodometano-d₂ a DMF (7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 5:1) para preparar 1-{4-[(²H₂)metiloxi]fenil}ciclopropanocarboxilato de etilo (0,705 g) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

Ejemplo de Preparación 106

Se añadieron secuencialmente diamida N-(2-hidroxietil)-N-metilsulfúrica (780 mg), DMAP (309 mg), trietilamina (0,85 ml) y *tert*-butil (cloro)dimetilsilano (915 mg) a DMF (8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con CHCl₃, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para preparar diamida N-(2-{*tert*-butil (dimetil)silil}oxi)etil)-N-metilsulfúrica (801 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 107

Se añadieron (2R)-[4-(benciloxi)fenil]{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}acetato de etilo (2,65 g), ciclohexeno (20 ml), y paladio al 10 %/carbono (530 mg) a EtOH (40 ml), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas. El material insoluble se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar (2R)-(4- hidroxifenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}acetato de etilo (2,0 g) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

Ejemplo de Preparación 108

Se añadieron secuencialmente 2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxa-2-aza-10-silaundec-1-il]-5-vinil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (319 mg) y paladio al 10 % sobre carbono (60 mg) a EtOH (40 ml), seguido de agitación durante aproximadamente 2 horas a una temperatura normal y a presión normal en una atmósfera de gas de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió de nuevo una cantidad adecuada de EtOH, y se le añadió paladio 10 % sobre carbono (100 mg), seguido de agitación de forma similar a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de gas de hidrógeno. Esto se repitió de nuevo (cantidad del catalizador: 200 mg) y el residuo obtenido con el mismo post-tratamiento se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 2:1) para preparar una sustancia oleosa e incolora de 5-etil-2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxa-2-aza-10-silaundec-1-il]-1,3- tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg).

Ejemplo de Preparación 109

Se añadieron secuencialmente ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acético (1,25 g) y (1R)-1-(1-naftil)etanamina (1,07 g) a alcohol isopropílico (15 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y el material resultante se añadió a y se disolvió en alcohol isopropílico precalenado (20 ml), y después se dejó enfriar para recristalización. El precipitado (0,55 g) obtenido a través de la recogida por filtración se añadió a una cantidad adecuada de agua purificada, preparada en una solución débilmente ácida con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido de color blanco de ácido (2R)-(2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acético (0,28 g).

Ejemplo de Preparación 110

Se añadieron secuencialmente ácido (2R)-(2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acético (1,1 g), carbonato potásico (0,9 g) y yoduro de etilo (0,6 ml) a DMF (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adecuada de agua purificada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y después el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar (2R)-(2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acetato de etilo (1,2 g).

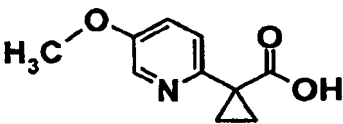
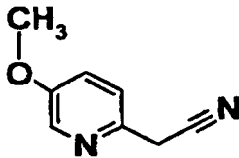
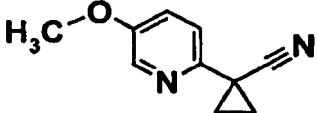
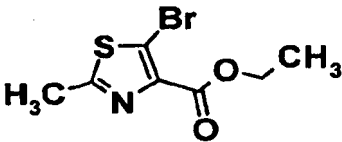
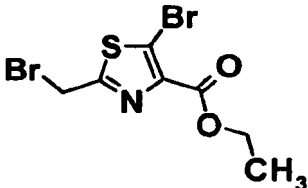
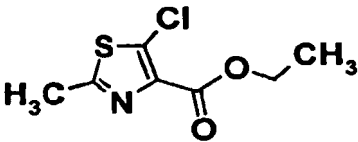
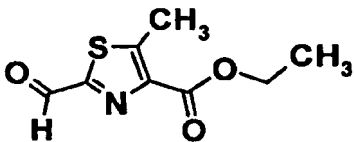
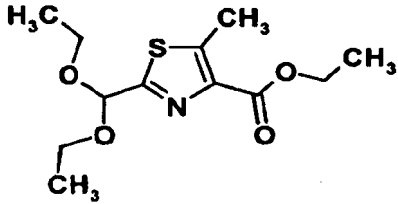
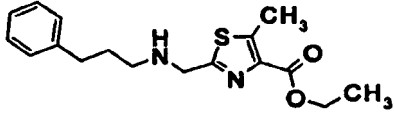
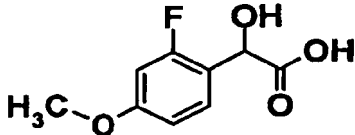
Después, se añadieron secuencialmente (2R)-(2-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)acetato de etilo (270 mg), [2-(clorometoxi)etil](trimetil) silano (0,42 ml), a base de Hunig (0,42 ml) y yoduro de tetra-n-butilamonio (440 mg) a cloruro de metileno (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 5:1) para preparar (2R)-(2-fluoro-4-metoxifenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}acetato de etilo (325 mg) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

Ejemplo de Preparación 111

Se añadieron secuencialmente 5-bromo-2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silanoundec-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (420 mg), tributil(vinil)estaño (0,27 ml), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona - paladio (3:2) (60 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (75 mg) a tolueno (10 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 1:1) para preparar 2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silanoundec-1-il]-5-vinil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (319 mg) en forma de una sustancia oleosa e incolora.

Los compuestos de los Ejemplos de Preparación mostrados en las Tablas posteriores se prepararon usando los materiales de partida correspondientes respectivos de la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las Tablas posteriores.

[Tabla 2]

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
1	R1		2	R2	
3	R3		4	R4	
5	R5		6	R6	
7	R7		8	R8	
9	R9		10	R10	

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
11	R11		12	R12	
13	R13		14	R5	

[Tabla 3]

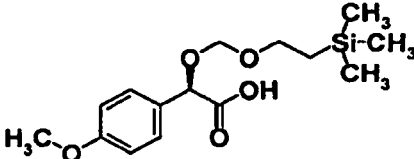
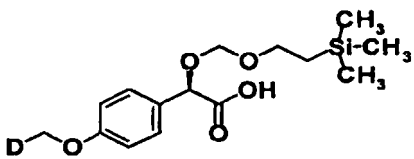
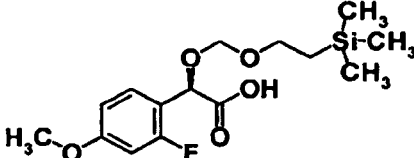
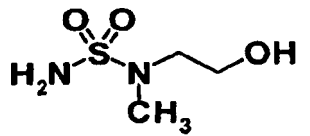
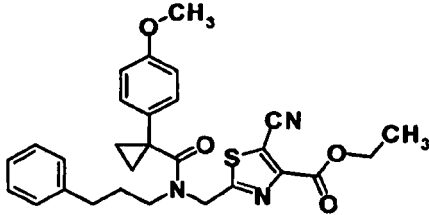
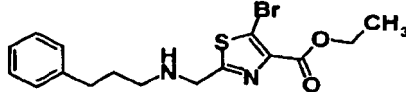
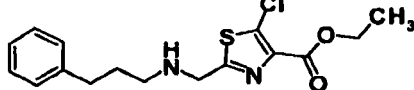
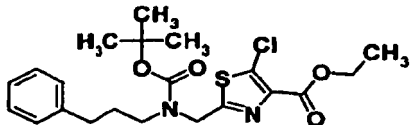
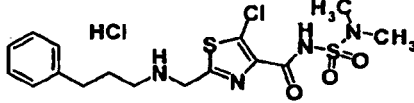
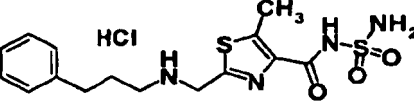
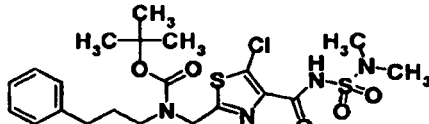
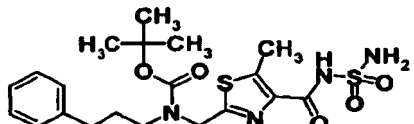
Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
17	R17		18	R24	
19	R19		22	R24	
23	R24		24	R24	
25	R24		26	R24	
27	R24		28	R24	
29	R24		30	R24	

[Tabla 4]

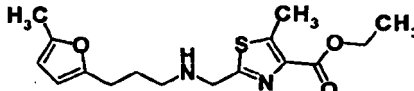
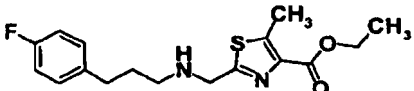
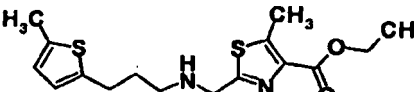
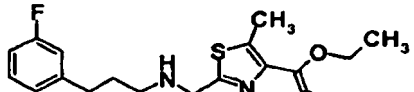
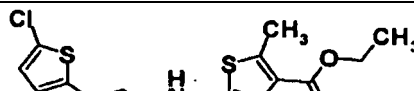
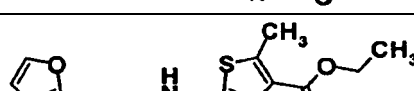
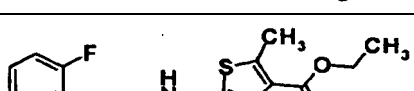
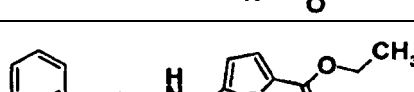
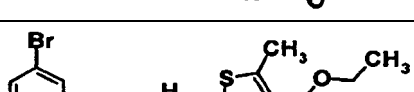
Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
31	R24		32	R24	
33	R24		34	R24	
35	R24		36	R24	
37	R24		38	R24	
39	R24		40	R24	
41	R24		42	R24	

[Tabla 5]

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
43	R24		45	R24	

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
46	R24		47	R24	
48	R24		49	R49	
51	R51		52	R53	
53	R53		54	R19	
55	R13		56	R13	
57	R17		58	R17	

[Tabla 6]

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
59	R9		60	R9	
62	R9		63	R9	
64	R9		65	R9	
66	R9		67	R9	
68	R9		70	R9	

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
71	R9		72	R72	
73	R75		74	R75	
75	R75		76	R75	

[Tabla 7]

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
77	R75		78	R75	
79	R75		80	R75	
81	R75		82	R75	
83	R75		84	R75	

Rf	Sin	Estructura	Rf	Sin	Estructura
85	R75		86	R75	
87	R75		88	R75	

[Tabla 8]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin	Estructura
89	R75		90	R75	
93	R93		94	R95	
95	R95		96	R96	
97	R96		98	R99	
99	R99		100	R99	
101	R99		102	R103	

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin	Estructura
103	R103		104	R104	

[Tabla 9]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin	Estructura
105	R105		106	R106	
107	R107		108	R108	
109	R109		110	R110	
111	R111				

[Tabla 10]

Rf	Datos
1	[IEN ⁺]: 194
2	[IEN ⁺]: 149
3	[IEN ⁺]: 175
4	[EI ⁺]: 249, 251
5	[IEN ⁺]: 328, 330, 332
6	[IEN ⁺]: 206, 208
7	[EI ⁺]: 199
8	[FAB ⁺]: 274
9	[FAB ⁺]: 319
10	[IEN ⁺]: 199
11	[IEN ⁺]: 225
12	[IEN ⁺]: 254
13	[IEN ⁺]: 397
14	[FAB ⁺]: 285, 287
17	[IEN ⁺]: 497
18	[IEN ⁺]: 391
19	[IEN ⁺]: 419
22	[IEN ⁺]: 433, 435 (M+23)
23	[IEN ⁺]: 469
24	[IEN ⁺]: 483
25	[IEN ⁺]: 505, 507
26	[IEN ⁺]: 485

Rf	Datos
27	[IEN ⁺]: 195
28	[IEN ⁺]: 379
29	[IEN ⁺]: 483
30	[IEN ⁺]: 586
31	[IEN ⁺]: 470
32	[IEN ⁺]: 603
33	[IEN ⁺]: 603
34	[IEN ⁺]: 585
35	[IEN ⁺]: 434
36	[IEN ⁺]: 544, 546
37	[APCI ⁺]: 476

[Tabla 11]

Rf	Datos
38	[IEN ⁺]: 471
39	[IEN ⁺]: 455
40	[FAB ⁺]: 601
41	[IEN ⁺]: 484
42	[FAB ⁺]: 649, 651
43	[IEN ⁺]: 599
45	[IEN ⁺]: 343
46	[FAB ⁺]: 311
47	[FAB ⁺]: 312
48	[IEN ⁺]: 353 (M+23)
49	[APCI ⁺]: 155
51	[APCI ⁺]: 504
52	[IEN ⁺]: 383, 385
53	[IEN ⁺]: 339
54	[IEN ⁺]: 461, 463 (M+23)
55	[EST ⁺]: 417, 419
56	[IEN ⁺]: 369
57	[IEN ⁺]: 539, 541 (M+23)
58	[IEN ⁺]: 469
59	[IEN ⁺]: 323
60	[IEN ⁺]: 337
62	[IEN ⁺]: 339
63	[IEN ⁺]: 337
64	[IEN ⁺]: 359, 361
65	[IEN ⁺]: 337
66	[IEN ⁺]: 309
67	[IEN ⁺]: 337
68	[IEN ⁺]: 288
70	[IEN ⁺]: 397, 399
71	RMN-CDCl ₃ : 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 (1H, a), 1,84 (2H, m), 3,49 (1H, s), 4,05 (2H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,25 (2H, m).
72	[EI ⁺]: 254
73	[IEN ⁺]: 497

[Tabla 12]

Rf	Datos
74	[IEN ⁺]: 498
75	[IEN ⁺]: 511
76	[IEN ⁺]: 533, 535
77	[IEN ⁺]: 512
78	[IEN ⁺]: 512
79	[IEN ⁺]: 511
80	[IEN ⁺]: 613
81	[IEN ⁺]: 614
82	[IEN ⁺]: 631
83	[IEN ⁺]: 631
84	[IEN ⁺]: 462
85	[IEN ⁺]: 572, 574

Rf	Datos
86	[IEN ⁺]: 499
87	[IEN ⁺]: 483
88	[IEN ⁺]: 631
89	[IEN ⁺]: 701, 699 (M+23)
90	[IEN ⁺]: 557, 559
93	[IEN ⁺]: 209
94	[IEN ⁺]: 364 (M+23)
95	[IEN ⁺]: 205
96	[IEN ⁺]: 265 (M+23)
97	[IEN ⁺]: 301 (M+23)
98	[IEN ⁺]: 431 (M+23)
99	[IEN ⁺]: 395 (M+23)
100	RMN-CDCl ₃ : -0,01 (9H, s), 0,87 - 0,92 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,54 - 3,73 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,11 - 4,25 (2H, m), 4,68 - 4,78 (2H, m), 5,11 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz).
101	[IEN ⁺]: 439 (M+23)
102	[IEN ⁺]: 497
103	[IEN ⁺]: 615
104	[IEN ⁺]: 205
105	[IEN ⁺]: 245 (M+23)
106	RMN-CDCl ₃ : 0,10 (6H, s), 0,91 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,80 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,72 (2H, a).

[Tabla 13]

Rf	Datos
107	[FAB]: 325
108	[IEN ⁺]: 627
109	[IEN ⁺]: 199
110	[IEN ⁺]: 381 (M+23)
111	[IEN ⁺]: 625

Ejemplo 5

- 5 Se añadieron ácido 2-[[[3-(4-fluorofenil)propil][1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (100 mg) y CDI (50 mg) a THF anhidro (4 ml), seguido de calentamiento a 60 °C durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron *N,N*-dimetilsulfamida (51 mg) y DBU (38 mg), respectivamente, en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una cantidad adecuada de agua purificada y ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 250:1) y el sirope incoloro obtenido se solidificó con una pequeña cantidad de acetato de etilo/hexano (1:1) y éter dietílico para preparar un sólido de color blanco de *N*-(dimetilsulfamoil)-2-[[[3-(4-fluorofenil)propil][1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]amino]metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (67 mg).

Ejemplo 13

- 20 Se añadieron ácido 2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-10,10-dimetil-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-5,7-dioxo-2-aza-10-silaundec-1-il]-5-metil-tiazol-4-carboxílico (200 mg) y CDI (83 mg) a THF (6 ml), seguido de calentamiento a 70 °C durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente sulfamida (66 mg) y DBU (104 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió a una solución 4 M de ácido clorhídrico/dioxano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió agua purificada, seguido de la extracción con una cantidad adecuada de CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃ a CHCl₃:MeOH = 20:1). El producto purificado se solidificó con una pequeña cantidad de acetato de etilo/hexano (1:1) para preparar un sólido de color blanco de 2-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetil](3-fenilpropil)amino]metil]-5-metil-*N*-sulfamoil-1,3-tiazol-4-carboxamida (138 mg).

Ejemplo 16

- 35 Se añadieron secuencialmente clorhidrato de 5-cloro-*N*-(dimetilsulfamoil)-2-[[[3-fenilpropil]amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) (150 mg), una base de Hunig (0,19 ml), ácido (2R)-(4-metoxifenil)[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]acético (114 mg) y HATU (151 mg) a acetonitrilo (6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en THF

(6 ml) y se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico/dioxano (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió agua purificada, seguido de la extracción con una cantidad adecuada de CHCl_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo a cloroformo/metanol = 20:1) y el producto concentrado se solidificó con una cantidad adecuada de éter diisopropílico para preparar un sólido de color blanco de 5-cloro-N-(dimetilsulfamoil)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (73 mg).

Ejemplo 19

Se añadieron clorhidrato de N-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(((3-fenilpropil)amino)metil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (150 mg), ácido (2-ciano-4-metoxifenil)acético (80 mg), una base de Hunig (0,2 ml) y HATU (150 mg) a THF (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a acetato de etilo) y se solidificó con una cantidad adecuada de solución de hexano/acetato de etilo (2:1) para preparar un sólido de color blanco de 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (73 mg).

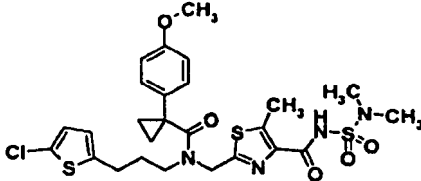
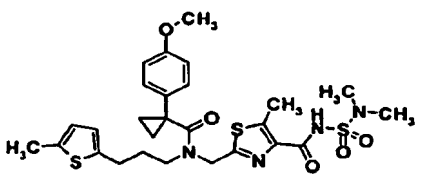
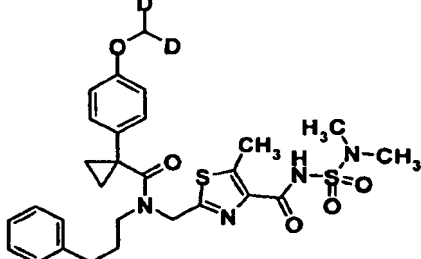
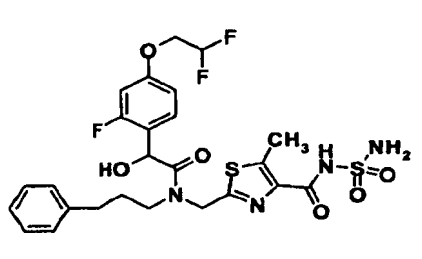
Ejemplo 20

Se añadieron ácido 2-(((3-(3-bromofenilpropil)[1-(5-metoxipiridin-2-il)ciclopropil]carbonil)amino)metil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (156 mg) y CDI (67 mg) a THF anhidro (4 ml), seguido de calentamiento a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se le añadieron secuencialmente N,N-dimetilsulfamida (68 mg) y DBU (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. En la mezcla de reacción se vertieron aproximadamente 15 g de agua enfriada con hielo que contenía 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción varias veces con una cantidad adecuada de acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y después se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:1) para obtener un sirope incoloro (120 mg). Este se disolvió en una pequeña cantidad de EtOH y se le añadió gota a gota una cantidad adecuada de una solución 4 M de ácido clorhídrico - acetato de etilo en una atmósfera de gas de argón, seguido de agitación durante un rato. Después, el precipitado resultante se diluyó en, y se lavó con éter dietílico/éter diisopropílico (1:1) para preparar un sólido de color blanco de clorhidrato de 2-(((3-(3-bromofenilpropil)[1-(5-metoxipiridin-2-il)ciclo-propil]carbonil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (65 mg).

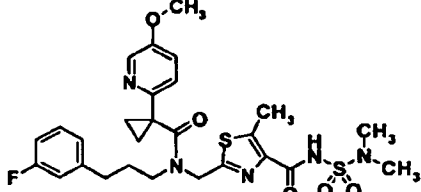
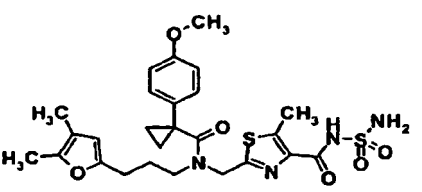
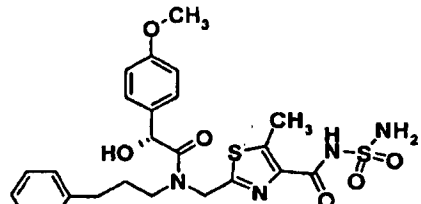
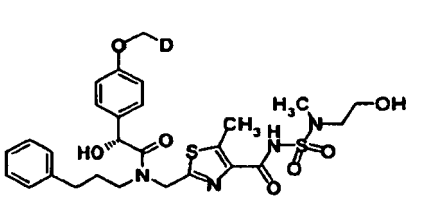
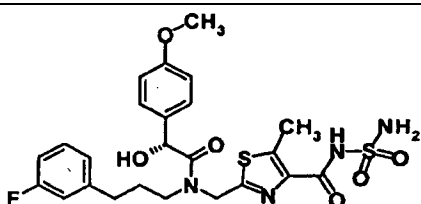
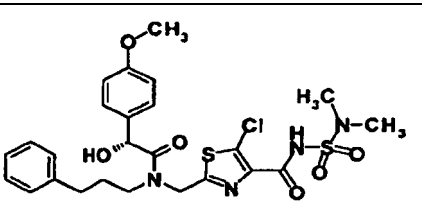
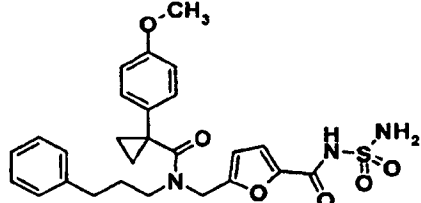
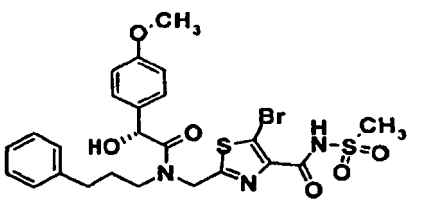
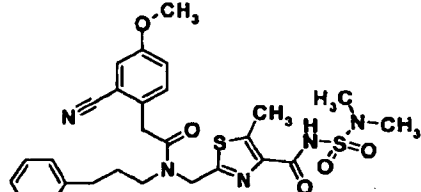
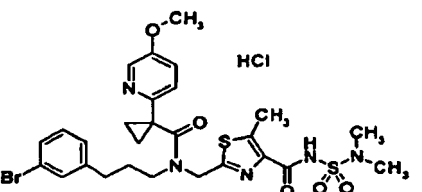
De la misma manera que los métodos de los Ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos de Ejemplo que se muestran en las Tablas posteriores usando los materiales de partida correspondientes respectivos. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplo se muestran en las Tablas posteriores.

[Tabla 14]

Ej.	Sin	Estructura	Ej.	Sin	Estructura
1	13		2	19	
3	5		4	5	
5	5		6	13	

Ej.	Sin	Estructura	Ej.	Sin	Estructura
7	5		8	5	
9	19		10	16	

[Tabla 15]

Ej.	Sin	Estructura	Ej.	Sin	Estructura
11	5		12	5	
13	13		14	13	
15	13		16	16	
17	5		18	13	
19	19		20	20	

Ej.	Sin	Estructura	Ej.	Sin	Estructura
21	5		22	5	

[Tabla 16]

Ej.	Sin	Estructura	Ej.	Sin	Estructura
23	13		24	13	
25	13		26	5	
27	13		28	13	

[Tabla 17]

Ej.	Datos
1	[IEN ⁺]: 618 RMN-DMSO-d ₆ : 1,03 - 1,05 (2H, m), 1,19 - 1,21 (5H, m), 1,31 - 1,35 (2H, m), 2,21 - 2,25 (2H, m), 2,49 - 2,51 (3H, m), 2,6 (1H, a), 2,68 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,46 - 3,51 (1H, m), 3,58-3,64 (1H, m), 4,12-4,15 (2H, m), 4,23 (1H, a), 4,64-4,81 (2H, m), 5,10 (1H, a), 6,91 - 7,26 (9H, m).
2	[IEN ⁺]: 587 RMN-DMSO-d ₆ : 1,08 - 1,39 (6H, m), 2,19 - 2,23 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,34 - 3,38 (2H, m), 4,68 - 4,78 (2H, m), 6,95 - 7,23 (9H, m), 10,82 (1H, a).
3	[IEN ⁺]: 575 RMN-DMSO-d ₆ : 1,07 (2H, a), 1,24 (2H, a), 1,33 - 1,37 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,21 - 2,27 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,88 (6H, s), 3,36 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,68 - 4,80 (2H, m), 5,76 (1H, a), 5,90 (1H, a), 6,87 - 6,89 (2H, m), 7,11 - 7,13 (2H, m), 10,80 (1H, a).
4	[IEN ⁺]: 576 RMN-DMSO-d ₆ : 1,26 - 1,28 (4H, m), 1,41 - 1,48 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,24 (2H, m), 2,63 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,35 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,73 - 4,78 (2H, m), 5,72 - 5,95 (2H, m), 7,16 - 7,35 (2H, m), 8,18 (1H, m), 10,9 (1H, a).
5	[IEN ⁺]: 589 RMN-DMSO-d ₆ : 1,05 (2H, a), 1,22 (2H, a), 1,27 - 1,39 (2H, m), 2,18 - 2,25 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,27 - 3,39 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,67 (2H, s), 6,78 - 6,90 (2H, m), 6,96 - 7,12 (6H, m), 10,82 (1H, a).
6	[IEN ⁺]: 565
7	[IEN ⁺]: 611
8	[IEN ⁺]: 591 RMN-DMSO-d ₆ : 1,07 (2H, a), 1,24 (2H, a), 1,32 - 1,36 (2H, m), 2,31 - 2,35 (5H, m), 2,62 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,36 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,66 - 4,79 (2H, m), 6,40 (1H, a), 6,54 (1H, a), 6,87 - 6,89 (2H, m), 7,11 - 7,13 (2H, m), 10,80 (1H, a).

Ej.	Datos
9	[IEN ⁺]: 573 RMN-DMSO-d ₆ : 1,00 - 1,39 (6H, m), 2,18 - 2,34 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,33 3,40 (2H, m), 3,69 (1H, s), 4,67 - 4,84 (2H, m), 6,87 - 7,25 (9H, m), 10,81 (1H, a).

[Tabla 18]

Ej.	Datos
10	[IEN ⁺]: 601 RMN-DMSO-d ₆ : 1,35 - 1,80 (2H, m), 2,33 - 2,42 (2H, m), 2,68 - 2,69 (3H, m), 3,30 - 3,40 (2H, m), 4,25 - 4,37 (2H, m), 4,66 - 4,91 (2H, m), 5,51 - 5,92 (2H, m), 6,39 (1H, tt, J = 3,5 Hz, 54,4 Hz), 6,83 - 7,36 (8H, m), 7,59 (2H, a), 10,65 (1H, a).
11	[IEN ⁺]: 590 RMN-DMSO-d ₆ : 1,23 - 1,31 (4H, m), 1,41 - 1,49 (2H, m), 2,20 - 2,28 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,31 - 3,39 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,71 - 4,80 (2H, m), 6,73 - 6,80 (2H, m), 6,92 - 7,36 (4H, m), 8,19 (1H, a), 10,85 (1H, a). pf: 114-115 °C
12	[IEN ⁺]: 561 RMN-DMSO-d ₆ : 1,05 (2H, a), 1,23 (2H, a), 1,33 - 1,37 (2H, m), 1,84 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,09 - 2,19 (2H, m), 2,65 (1H, m), 2,70 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,66 - 4,77 (2H, m), 5,63 (1H, a), 6,85-7,58 (4H, m), 10,60 (1H, a).
13	[IEN ⁺]: 533 RMN-DMSO-d ₆ : 1,33 - 1,77 (2H, m), 2,29 - 2,40 (2H, m), 2,66 - 2,68 (3H, m), 3,25 - 3,35 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,62 - 4,85 (2H, m), 5,23 - 5,81 (2H, m), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,05 - 7,29 (7H, m), 7,58 - 7,60 (2H, m), 10,66 (1H, a).
14	[IEN ⁺]: 592 RMN-DMSO-d ₆ : 1,32 - 1,76 (2H, m), 2,28 - 2,40 (2H, m), 2,63 - 2,65 (3H, m), 2,90 - 2,92 (3H, m), 3,27 - 3,35 (4H, m), 3,54 - 3,60 (2H, m), 3,70 - 3,73 (2H, m), 4,62 - 4,86 (2H, m), 4,97 (1H, a), 5,24 - 5,84 (2H, m), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,04 - 7,29 (7H, m), 10,96 (1H, a).
15	[IEN ⁺]: 551 RMN-DMSO-d ₆ : 1,32 - 1,78 (2H, m), 2,32 - 2,41 (2H, m), 2,66 - 2,68 (3H, m), 3,25 - 3,33 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,62 - 4,86 (2H, m), 5,25 - 5,81 (2H, m), 6,85 - 7,33 (8H, m), 7,57 (2H, a), 10,65 (1H, a).
16	[IEN ⁺]: 581,583
17	[IEN ⁺]: 512 RMN-DMSO-d ₆ : 0,97 - 1,37 (6H, m), 2,24 - 2,26 (2H, m), 2,49 - 2,50 (2H, m), 3,20 - 3,25 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,55 (2H, a), 6,19 - 6,32 (2H, m), 6,85 - 7,51 (9H, m), 11,7 (1H, a).
18	[IEN ⁺]: 596, 598

[Tabla 19]

Ej.	Datos
19	[IEN ⁺]: 570 RMN-DMSO-d ₆ : 1,77 - 1,99 (2H, m), 2,52 - 2,71 (5H, m), 2,86 (6H, s), 3,40 - 3,58 (2H, m), 3,80 - 3,81 (3H, m), 3,90 - 3,97 (2H, m), 4,72 - 4,99 (2H, m), 7,15 - 7,40 (8H, m), 10,83 (1H, a).
20	[IEN ⁺]: 650, 652
21	[IEN ⁺]: 580
22	[IEN ⁺]: 549 RMN-DMSO-d ₆ : 1,04 - 1,36 (6H, m), 2,24 - 2,31 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,29 - 3,35 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,66 - 4,77 (2H, m), 6,79 - 7,09 (4H, m), 7,42 - 7,58 (3H, m), 11,6 (1H, a).
23	[IEN ⁺]: 550
24	[IEN ⁺]: 550 RMN-DMSO-d ₆ : 1,22 - 1,81 (2H, m), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,66 - 2,68 (3H, m), 3,33 - 3,41 (5H, m), 3,74 - 3,76 (3H, m), 4,66 - 4,89 (2H, m), 5,50 - 5,86 (2H, m), 6,71 - 6,85 (2H, m), 7,05 - 7,31 (6H, m), 11,11 (1H, a). pf: 121-123 °C
25	[IEN ⁺]: 564 RMN-DMSO-d ₆ : 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 - 1,80 (2H, m), 2,32 - 2,40 (2H, m), 2,65 - 2,67 (3H, m), 3,32 - 3,50 (4H, m), 3,74 - 3,76 (3H, m), 4,66 - 4,90 (2H, m), 5,50 - 5,86 (2H, m), 6,71 - 6,85 (2H, m), 7,04 - 7,33 (6H, m), 11,10 (1H, a). pf: 111-112 °C
26	[IEN ⁺]: 546
27	[IEN ⁺]: 560 RMN-DMSO-d ₆ : 1,15 - 1,27 (6H, m), 1,38 - 1,76 (2H, m), 2,30 - 2,43 (2H, m), 3,08 - 3,17 (2H, m), 3,32 - 3,50 (4H, m), 3,71 - 3,73 (3H, m), 4,62 - 4,88 (2H, m), 5,24 - 5,82 (2H, m), 6,89 - 7,29 (9H, m), 11,11 (1H, a).
28	[IEN ⁺]: 565 RMN-DMSO-d ₆ : 1,33 - 1,82 (2H, m), 2,32 - 2,42 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,34 - 3,42 (2H, m), 3,74 - 3,76 (3H, m), 4,64 - 4,92 (2H, m), 5,50 - 5,87 (2H, m), 6,69 - 6,86 (2H, m), 7,02 - 7,3 2 (6H, m), 7,62 (1H, a), 10,71 (1H, a).

excelente y pueden usarse para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por el LPA.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 2-(((2-ciano-4-metoxifenil)acetil)(3-fenilpropil)amino)metil)-N-(dimetilsulfamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
5
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir y/o
10 tratar enfermedades provocadas por el LPA seleccionadas entre el grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria asociada con hiperplasia prostática benigna, esclerosis del cuello de la vejiga y vejiga hipoactiva.
4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir y/o
15 tratar enfermedades provocadas por el LPA seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer de mama, enfermedades renales crónicas asociadas con fibrosis y fibrosis pulmonar idiopática.