(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 551 085**

(51) Int. CI.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 13005523 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2708538**

(54) Título: **Proceso para preparar derivados de pirimidina-diona condensados, útiles como moduladores de TRPA1**

(30) Prioridad:

23.03.2009 IN MU06652009
21.04.2009 US 171355 P
23.09.2009 IN MU22112009
23.09.2009 IN MU22122009
15.10.2009 US 251944 P
20.10.2009 US 253263 P
15.12.2009 IN MU28912009
15.12.2009 IN MU28922009
12.01.2010 US 294463 P
01.02.2010 US 300241 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHAUDHARI, SACHIN SUNDARLAL;
KUMAR, SUKEERTHI;
THOMAS, ABRAHAM;
PATIL, NISHA PARAG;
KADAM, ASHOK BHAUSAHEB;
DESHMUKH, VISHAL GOVINDRAO;
DHONE, SACHIN VASANTRAO;
CHIKHALE, RAJENDRA PRAKASH;
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA y
MUKHOPADHYAY, INDRANIL

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Proceso para preparar derivados de pirimidina-diona condensados, útiles como moduladores de TRPA1

Campo técnico

La presente solicitud de patente se refiere a derivados de pirimidinodiona condensados con actividad del receptor de potencial transitorio de anquirina 1 (TRPA1).

Antecedentes de la invención

Los canales o receptores de potencial receptor transitorio (TRP, por sus siglas en inglés) son receptores de dolor. Se han clasificado en siete subfamilias: familias TRPC (canónica), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina), TRPA (anquirina, ANKTM1) y TRPN (NOMPC). La familia TRPC se puede dividir en 4 subfamilias: (i) TRPC1 (ii) TRPC2 (iii) TRPC3, TRPC6, TRPC7 y (iv) TRPC4, TRPC5 basándose en similitudes funcionales de secuencia. En la actualidad, la familia TRPV presenta 6 miembros. TRPV5 y TRPV6 están más estrechamente relacionados entre sí que con TRPV1, TRPV2, TRPV3 o TRPV4. TRPA1 está lo más estrechamente relacionado con TRPV3 y está más estrechamente relacionado con TRPV1 y TRPV2 que con TRPV5 y TRPV6. La familia TRPM tiene 8 miembros. Los constituyentes incluyen lo siguiente: el miembro fundador TRPM1 (melastatina o LTRPC1), TRPM3 (KIAA1616 o LTRPC3), TRPM7 (TRP-PLIK, ChaK(1), LTRPC7), TRPM6 (ChaK2), TRPM2 (TRPC7 o LTRPC2), TRPM8 (TRP-p8 o CMR1), TRPM5 (MTR1 o LTRPC5) y TRPM4 (FLJ20041 o LTRPC4). La familia TRPML consta de mucolipinas, que incluyen TRPML1 (mucolipina 1), TRPML2 (mucolipina 2) y TRPML3 (mucolipina 3). La familia TRPP consta de dos grupos de canales: los que se prevé que tienen seis dominios transmembrana y los que tienen once. Se prevé que todos TRPP2 (PKD2), TRPP3 (PKD2L1), TRPP5 (PKD2L2) tienen seis dominios transmembrana. Se cree que todos, TRPP1 (PKD1, PC1), PKD-REJ y PKD-1L1 tienen once dominios transmembrana. El único miembro de mamífero de la familia TRPA es ANKTM1.

Se cree que TRPA1 se expresa en neuronas nociceptivas. Las neuronas nociceptivas del sistema nervioso sienten el daño periférico y transmiten señales de dolor. TRPA1 está ligado a membrana y lo más probablemente actúa como un canal con entrada de voltaje heterodímero. Se cree que tiene una estructura secundaria particular, su N-terminal está revestido con un gran número de repeticiones anquirina que se cree que forman un edificio similar a un muelle. El TRPA1 es activado por una variedad de estímulos nocivos, incluyendo temperaturas frías (activado a 17°C), compuestos naturales acres (por ejemplo, mostaza, canela y ajo) e irritantes medioambientales (MacPherson LJ et al, *Nature,* 2.007, 445; 541-545). Los compuestos nocivos activan los canales de iones de TRPA1 por modificación covalente de cisteínas para formar aductos ligados mediante enlaces covalentes. Se ha identificado una variedad de moléculas endógenas producidas durante la inflamación/lesión de tejidos como activadores patológicos de receptor de TRPA1. Estos incluyen peróxido de hidrógeno que es producido debido a estrés oxidativo generado durante la inflamación, alquenil aldehído 4-HNE – un producto de peroxidación de lípidos intracelular y ciclopentenona prostaglandina 15dPGJ2 que es producido de PGD2 durante la inflamación/respuesta alérgica. El TRPA1 también es activado en modo dependiente del receptor por Bradiquinina (BK, por sus siglas en inglés) que se libera durante la lesión de tejido en terminales periféricos.

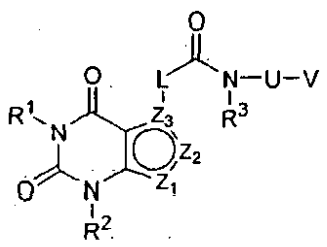
La diferencia entre TRPA1 y otros receptores de TRP es que la unión de ligando de TRPA1 persiste durante horas debido a lo cual la respuesta fisiológica (por ej., dolor) se prolonga enormemente. Por lo tanto, para disociar el electrófilo, se require un antagonista eficaz.

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

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

Sumario de la invención

Se describen compuestos de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en los que:

Z_1 es NR^a o CR^a;

Z_2 es NR^b o CR^b;

Z_3 es N o C;

con la condición de que cuando Z_2 es CR^b entonces tanto Z_1 como Z_3 no son nitrógeno al mismo tiempo;

en cada aparición, R^a y R^b que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-(CR^xR^y)_nOR^x$, $-COR^x$, $-COOR^x$, $-CONR^xR^y$, $-S(O)_mNR^xR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^x(CR^xR^y)_nOR^x$, $-(CH_2)_nNR^xR^y$, $-(CH_2)_nCHR^xR^y$, $-(CH_2)NR^xR^y$, $-NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y$, $-(CH_2)_nNHCOR^x$, $-(CH_2)_nNH(CH_2)_nSO_2R^x$ y $(CH_2)_nNHSO_2R^x$;

alternativamente cualquiera de R^a o R^b está ausente;

R^1 y R^2, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x, $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $(CH_2)NR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

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

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

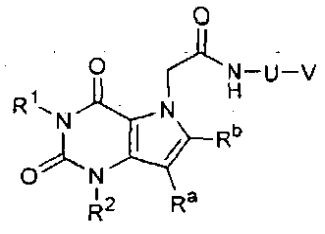
U se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en: tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, piroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol y heterociclos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

V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $-SO_2NR^xR^y$ o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

en cada aparición, R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo y

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

Se describe un compuesto de la fórmula (la):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R^1 y R^2 que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x, $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $(CH_2)NR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

U se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en: tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol,

furano, tiofeno, piroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol y heterociclos de seis miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridazina;

V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $-SO_2NR^xR^y$ o U y V juntos pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

en cada aparición, R^a y R^b que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de: hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-(CR^xR^y)_nOR^x$, $-COR^x$, $-COOR^x$, $-CONR^xR^y$, $-S(O)_mNR^xR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^x(CR^xR^y)_nOR^x$, $-(CH_2)_nNR^xR^y$, $-(CH_2)_nCHR^xR^y$, $-(CH_2)NR^xR^y$, $-NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y$, $-(CH_2)_nNHCOR^x$, $-(CH_2)_nNH(CH_2)_nSO_2R^x$ y $(CH_2)_nNHSO_2R^x$;

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

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

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

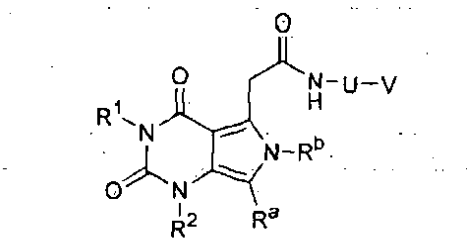
Según una realización, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^b es hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo, por ejemplo, metilo.

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

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que V es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, los sustituyentes sobre fenilo pueden ser uno o más, son seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_3$ u $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$), haloalcoxi (por ejemplo, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CF_3, $OCH_2CH_2CF_3$ u $OCH_2CH_2CF_2CF_3$), cicloalquilalcoxi (por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi) y, arilalcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, trifluorometilbenciloxi).

Según una realización, se describe un compuesto de la fórmula (Ib):



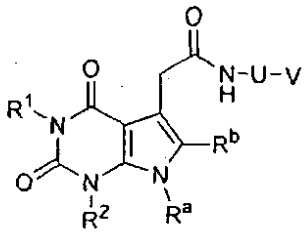
(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

U, V, R^1, R^2, R^a y R^b son como se definió en la presente memoria anteriormente.

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



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

U, V, R^1, R^2, R^a y R^b son como se definió en la presente memoria anteriormente.

Según otra realización, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^a es hidrógeno o alquilo (por ejemplo metilo).

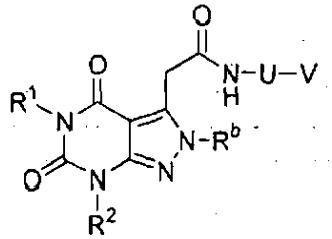
Según una realización, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^b es hidrógeno.

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo (por ejemplo metilo).

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que U es heterociclo sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol.

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que V es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, los sustituyentes sobre fenilo pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alcoxi (por ejemplo, $OCH_2C(CH_3)_3$ o haloalcoxi (por ejemplo, OCH_2CF_3).

Según una realización, se describe un compuesto de la fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R^1, R^2, R^b, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente;

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1 y R2 son alquilo (C1-C4), U es heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de tiazol o isoxazol, V es arilo sustituido o no sustituido y Rb es metilo.

Se describen compuestos de la fórmula (Id) en la que R^1 y R^2 son alquilo, preferiblemente metilo.

Se describen compuestos de la fórmula (Id) en la que R^b es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), preferiblemente metilo.

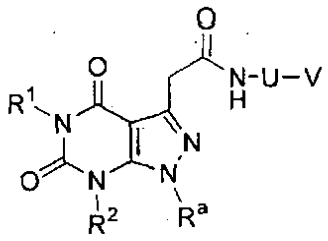
Se describen compuestos de la fórmula (Id) en la que 'U' es heterociclo de cinco miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol o isoxazol.

Se describen compuestos de la fórmula (Id) en la que 'V' es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, los sustituyentes sobre fenilo, pueden ser uno o más, y se seleccionan independientemente de

halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), ciano, alquilo (por ejemplo, t-butilo o *iso*-butilo), haloalquilo (por ejemplo, CF_3) y haloalcoxi (por ejemplo, $OCHF_2$, OCF_3 u OCH_2CF_3).

Se describen compuestos de la fórmula (Id) en la que U y V juntos forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. En esta realización, el sistema de anillos condensados es benzotiazol y el sustituyente opcional es haloalcoxi (por ejemplo, OCF_3).

Se describe un compuesto de la fórmula (Ie):



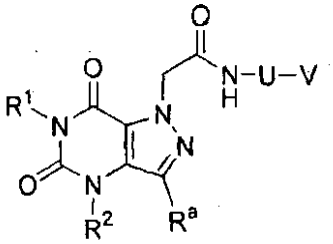
(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R^1, R^2, R^a, U y V son como se define en la presente memoria.

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



(If)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

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

Según una realización, se describen específicamente compuestos de la fórmula (If) en la que R^1 y R^2 son metilo.

Según otra realización, se describen específicamente compuestos de la fórmula (If) en la que R^a es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (If) en la que 'U' es heterociclo de cinco miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol u oxazol.

Según otra realización más, se describen específicamente compuestos de la fórmula (If) en la que 'V' es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, uno o más sustituyentes sobre fenilo pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), ciano, alquilo, haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alcoxi [por ejemplo, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ u $OCH_2C(CH_3)_3$], cicloalquilalcoxi (por ejemplo, ciclobutilmetoxi) y haloalcoxi (por ejemplo, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2CF_3 u $OCH_2CH_2CF_3$).

Se consideran en particular los compuestos de la fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) que poseen IC_{50} menor que 250 nM, preferiblemente, menor que 100 nM, más preferiblemente, menor que 50 nM con respecto a la actividad de TRPA1 cuando se mide por el método como se describe en la presente solicitud de patente.

Se debería entender que los compuestos de la fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables que se pueden considerar a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente memoria.

Según otro aspecto, la presente solicitud de patente describió una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente se pueden asociar a un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o un diluyente) o diluirse mediante un portador, o encerrarse dentro de un portador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria son útiles para modular los receptores de TRPA1, en los que se cree que la modulación está relacionada con una variedad de condiciones patológicas.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, no conteniendo insaturación, teniendo de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (terc-butilo). El término "alquilo C_{1-6}" se refiere a una cadena alquílica que tiene 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden ser cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

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

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

El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado, lineal o ramificado, unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura de núcleo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metilbutoxi y similares. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos en la presente memoria pueden ser cadena lineal o ramificada, sustituida o no sustituida.

El término "haloalquilo" y "haloalcoxi" significa alquilo o alcoxi, como pueda ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, en el caso de que los grupos alquilo y alcoxi sean como se definió anteriormente. El término "halo" se usa en la presente memoria de manera indistinta con el término "halógeno" significa F, CI, Br o I. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorormetoxi, triclorometoxi, 1 -bromoetoxi y similares. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos "haloalquilo" y "haloalcoxi" descritos en la presente memoria pueden ser cadena lineal o ramificada, sustituida o no sustituida.

El término "cicloalquilo" indica un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos de puente o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4) non-2-ilo. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene anillo cíclico que tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen: ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalcoxi" se usa para indicar alcoxi sustituido con cicloalquilo, en el que 'alcoxi' y 'cicloalquilo' son como se definió anteriormente (en el aspecto más amplio o un aspecto preferido). Ejemplos de grupos

cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, 1 ó 2-ciclopropiletoxi, 1-, 2- ó 3- ciclopropilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopropil-butoxi, ciclobutilmetoxi, 1- ó 2-ciclobutiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclobutilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclobutilbutoxi, ciclopentilmetoxi, 1- ó 2-ciclopentiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopentilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopentilbutoxi, ciclohexilmetoxi, 1- ó 2-ciclohexiletoxi y 1-, 2- ó 3-ciclohexilpropoxi. Preferiblemente, 'cicloalquilalcoxi' es cicloalquil (C_{3-6})-alcoxi (C_{1-6}). A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalcoxi descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

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

El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en los que dichos anillos pueden estar condensados. Si se condensan los anillos, uno de los anillos debe ser completamente insaturado y el anillo o los anillos condensados pueden ser completamente saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados. El término “condensado” significa que está presente un segundo anillo (es decir, unido o formado) teniendo dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término “condensado” es equivalente al término “condensado”. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos arilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, $CH_2C_6H_5$ o $-C_2H_4C_6H_5$. A menos que se explique o se cite lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros, estable, que consta de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, de puente o espiroanillos y se pueden oxidar opcionalmente los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y el radical de anillo puede ser parcialmente o completamente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoqinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se explique o se cite lo contrario, todo anillo heterocíclico descrito en la presente memoria puede ser sustituido o no sustituido.

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

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

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

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

A menos que se especifique de otro modo, el término "sustituido" como se usa en la presente memoria se refiere a

sustitución con uno o más cualesquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxi, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (-O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-COOR^{x'}$, $-C(O)R^{x'}$, $-C(S)R^{x'}$, $-C(O)NR^{x'}R^{y'}$, $-C(O)ONR^{x'}R^{y'}$, $-NR^{x}CONR^{y'}R^{z'}$, $-N(R^{x'})SOR^{y'}$, $-N(R^{x'})SO_2R^{y'}$, $-(=N-N(R^{x'})R^{y'})$, $-NR^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-NR^{x'}R^{y'}$, $-NR^{x'}C(O)R^{y'}$, $-NR^{x'}C(S)R^{y'}$, $-NR^{x'}C(S)NR^{y'}R^{z'}$, $-SONR^{x'}R^{y'}$, $-SO_2NR^{x'}R^{y'}$, $-OR^{x'}$, $-OR^{x'}C(O)NR^{y'}R^{z'}$, $-OR^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-OC(O)R^{x'}$, $-OC(O)NR^{x'}R^{y'}$, $-R^{x'}NR^{y'}C(O)R^{z'}$, $-R^{x'}OR^{y'}$, $-R^{x'}C(O)OR^{y'}$, $-R^{x'}C(O)NR^{y'}R^{z'}$, $-R^{x'}C(O)R^{y'}$, $-R^{x'}OC(O)R^{y'}$, $-SR^{x'}$, $-SOR^{x'}$, $-SO_2R^{x'}$ y $-ONO_2$, en los que $R^{x'}$ $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, enfermedad o afección incluye: (a) prevenir o retardar la aparición de síntomas clínicos del estado, enfermedad o afección que se desarrolla en un individuo que puede estar aquejado de, o predispuesto al estado, enfermedad o afección pero aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, enfermedad o afección; (b) inhibir el estado, enfermedad o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de los mismos o (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar regresión del estado, enfermedad o afección de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

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

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo para tratar un estado, enfermedad o afección, sea suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, condición física y respuesta del individuo que se tiene que tratar.

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

Algunos compuestos, incluyendo los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) e (If) son capaces de existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros). Las diversas formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula (I) se pueden separar entre sí por métodos conocidos en la técnica o se puede obtener un isómero determinado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se consideran formas tautómeras y mezclas de compuestos descritos en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica descrita en el momento presente incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye el compuesto o los compuestos descritos en la presente memoria en una cantidad suficiente para inhibir TRPA1 en un individuo (por ejemplo, un ser humano). La actividad inhibidora de los compuestos que se encuentran dentro de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) e (If) se puede medir mediante un ensayo proporcionado a continuación.

El compuesto de la presente descripción puede estar asociado a un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o un diluyente) o ser diluido mediante un portador o encerrado dentro de un portador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede mezclar el compuesto activo con un portador o diluirse mediante un portador o encerrarse dentro de un portador, que puede estar en la forma de una ampolla, cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber sobre un contenedor sólido granular, por ejemplo, en un sobrecito.

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

Métodos de tratamiento

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden administrar para tratar cualquier trastorno, afección o enfermedad tratable por inhibición de TRPA1. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente memoria son adecuados para tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades, afecciones y trastornos mediados o asociados a la actividad de los receptores de TRPA1: dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor de artritis reumatoide, dolor de osteoartritis, dolor de espalda, dolor visceral, dolor de cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, dolor post-apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, EPOC, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamado, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, soriasis, eczema, emesis, úlcera gastroduodenal y prurito. La conexión entre efecto terapéutico e inhibición de TRPA1 se ilustra, por ejemplo, en Story GM et al, *Cell,* 2.003, 112, 819-829; McMahon SB y Wood JN, *Cell,* 2.006, 124, 1.123-1.125; Voorhoeve PM et al., *Cell,* 2.006, 124, 1.169-1.181; Wissenbach U, Niemeyer BA y Flockerzi V, *Biology of the Cell,* 2.004, 96, 47-54; Dayne YO, Albert YH & Michael X, *Expert Opinion on Therapeutic Targets,* 2.007, 11 (3), 391-401 y las referencias citadas en las mismas.

El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras el dolor agudo es normalmente autolimitante, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede conducir a cambios significativos en la personalidad del paciente; el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida completa (K. M. Foley, *Pain,* en Cecil Textbook of Medicine; J. C. Bennett & F. Plum (eds.), 20ª ed., 1.996, 100-107). La sensación de dolor puede ser provocada por cualquier número de estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a este estímulo perjudicial se denominan como “nociceptores”. Los nociceptores son neuronas aferentes sensoriales primarias (fibras C y Aδ) que son activadas por una amplia variedad de estímulos nocivos incluyendo modalidades químicas, mecánicas, térmicas y protones (pH<6). Los nociceptores son los nervios que sienten y responden a partes del cuerpo que padecen de daño. Señalizan la irritación de tejido, lesión inminente o lesión real. Cuando se activan, transmiten señales de dolor (vía los nervios periféricos así como la médula espinal) al cerebro.

El dolor crónico se puede clasificar como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesión de tejido y dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis. El dolor neuropático está causado por daño en los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico o central y se mantiene por tratamiento somatosensorial aberrante. El dolor es típicamente localizado, constante y con frecuencia con una cualidad dolorida y punzante. El dolor visceral es el subtipo de dolor nociceptivo que implica los órganos internos. Tiende a ser episódico y deficientemente localizado. El dolor nociceptivo es normalmente limitado en el tiempo, que significa cuando sana el daño de tejido, se resuelve típicamente el dolor (la artritis es una notable excepción por que no está limitada en el tiempo).

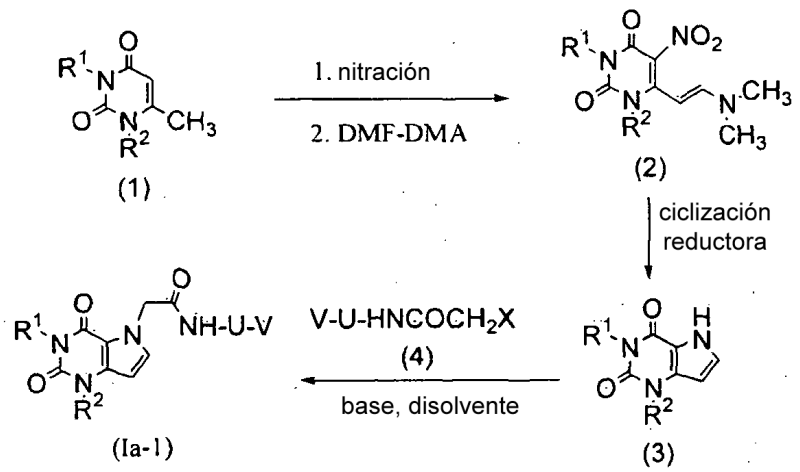
Métodos generales de preparación

Los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula general (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) e (If) y ejemplos específicos, se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, por el esquema de reacción representado en los Esquemas 1-12. Además, en los siguientes ejemplos, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc., específicos, se entiende que se pueden usar otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, etc., adecuados.

Los compuestos obtenidos usando el esquema de reacción general pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos se pueden purificar por cualquiera de los métodos para purificación de compuestos orgánicos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía de columna de gel de sílice o de alúmina usando diferentes disolventes en proporciones adecuadas.

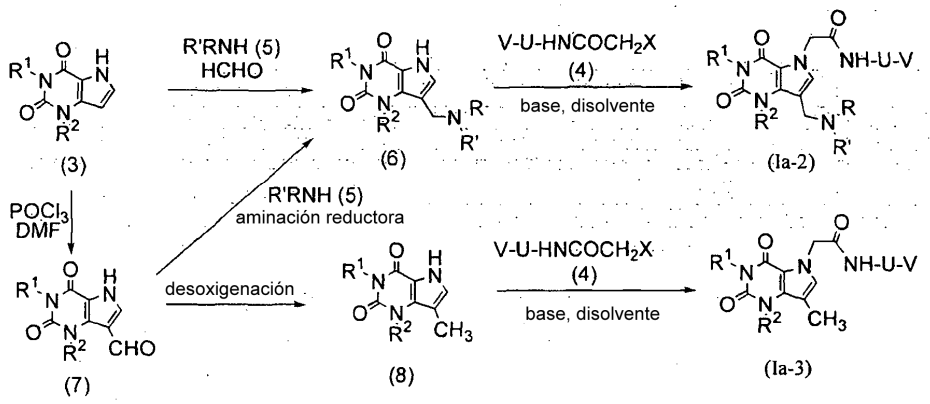
Una propuesta para la síntesis de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida de la fórmula general (Ia-1) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa en el Esquema 1. El derivado de uracilo sustituido de partida de fórmula (1), en la que R^1 y R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) está comercialmente disponible o se puede preparar por reacción de 1,3-dialquilurea y anhídrido acético o por condensación de urea monosustituida y acetoacetato de etilo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (Egg, H. et al. *Synthesis,* 1.982, 1.071-1.073; Senda S. et al. *Chem. Pharm. Bull,* 1.972, 6, 404-408). Se puede preparar nitroderivado de fórmula general (2) por nitración de derivado de uracilo de fórmula (I) usando mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico fumante seguido por condensation con DMF-dimetilacetal en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, THF). La ciclización reductora de compuesto de fórmula (2) usando Pd-C al 10% en un disolvente adecuado (por ejemplo, EtOH, MeOH) proporciona compuesto de fórmula general (3). La alquilación de compuesto de fórmula (3) usando electrófilo adecuado de una fórmula general (4) [preparada a partir de haluro de haloacetilo y amina sustituida apropiada como se describe en Ohkubo M. et al., *Chem. Pharm. Bull.,* 1.995, 43 (9), 1.497-1.504] en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, K_2CO_3) proporciona compuesto de fórmula general (Ia-1).

Esquema 1



Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ia-2) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula general (3) se convierten en un compuesto de fórmula (6) usando amina adecuada de fórmula (5) [en la que R y R' son alquilo (por ejemplo, metilo, etilo)] y formaldehído como se describe por Tsupak, E. B. et al. en *Chemistry of Heterocyclic Compuesto s,* 1.994, 30 (9), 1.077-1.082. Alternativamente, el compuesto intermedio (6) se puede preparar por formilación de compuesto de fórmula (3) usando mezcla de oxicloruro de fósforo y dimetilformamida para proporcionar compuesto de fórmula (7) seguido por aminación reductora del grupo formilo usando una amina adecuada de fórmula (5). La alquilación de compuesto de fórmula (6) usando electrófilo apropiado de una fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, K_2CO_3) proporciona los compuestos de fórmula general (Ia-2).

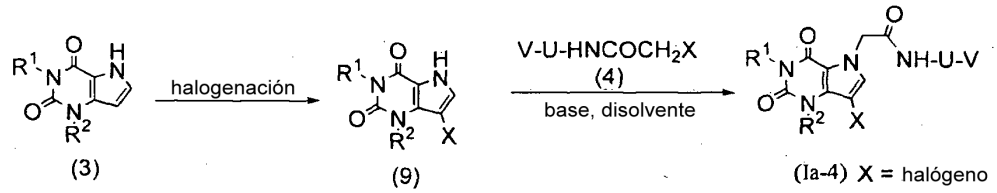
Esquema 2



Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ia-3) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa también en el Esquema 2. La desoxigenación de formilpirrol de fórmula (7) con sistema reductor adecuado (por ejemplo, trietilsilano/ácido trifluoroacético) proporciona metilpirrol de fórmula (8). La alquilación de compuesto de fórmula (8) usando electrófilo apropiado de una fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, K_2CO_3) proporciona compuestos de la fórmula general (Ia-3).

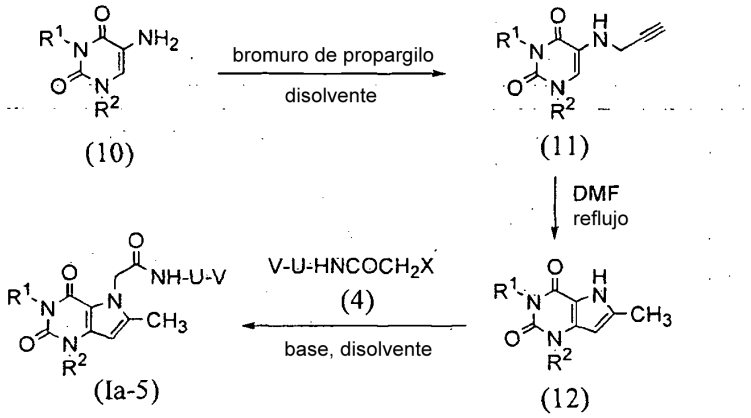
Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ia-4) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa también en el Esquema 3. La halogenación de compuesto de fórmula (3) con agente de halogenación adecuado (por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida, bromo) proporciona correspondiente compuesto halogenado de fórmula (9). La alquilación de compuesto de fórmula (9) usando electrófilo apropiado de una fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, NaH, K_2CO_3) proporciona los compuestos de fórmula general (Ia-4).

Esquema 3



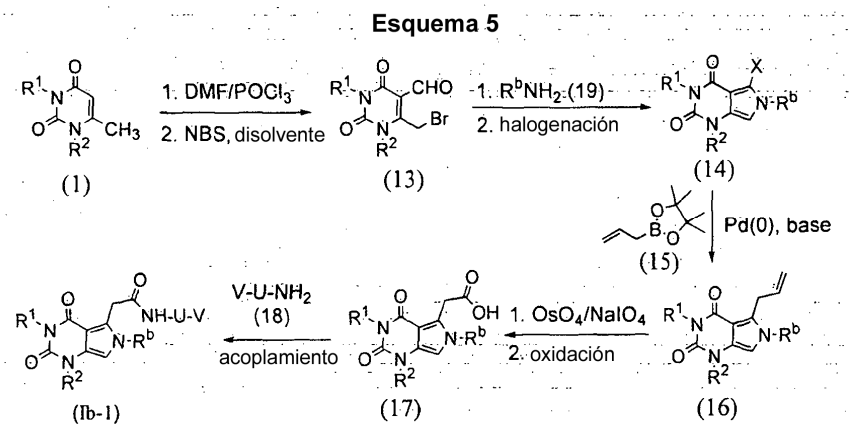
Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ia-5) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa también en el Esquema 4. Se puede preparar 1,3,6-trimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona de la fórmula (12) por la reacción de 5-amino-1,3-dimetiluracilo de la fórmula (10) con bromuro de propargilo en un disolvente adecuado tal como MeOH seguido por ciclización del compuesto intermedio (11) a temperatura elevada como se describe en Townsend, L. B. et *al., J. Heterocyclic Chem.,* 1.975, 12, 711-716 y Kawahara, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.,* 1.985, 33 (11), 4.740-4.748. La alquilación de compuesto de fórmula (12) con un electrófilo apropiado de una fórmula general (4) proporciona los compuestos de fórmula general (Ia-5).

Esquema 4



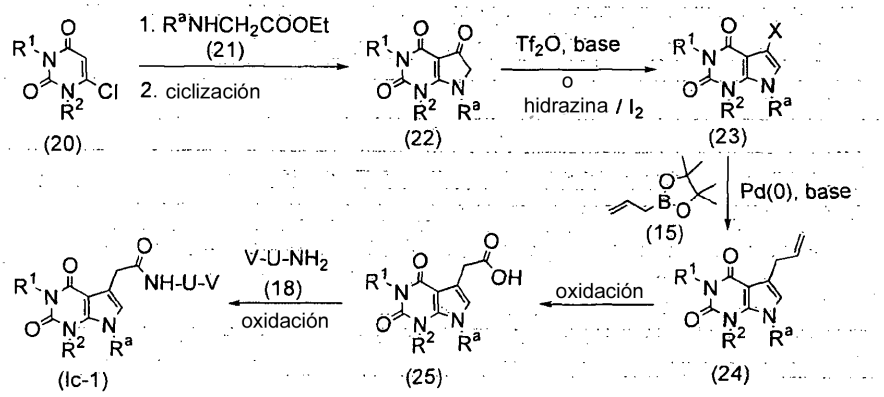
Una propuesta general para la síntesis de 2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)acetamida de la fórmula general (Ib-1) donde R^1, R^2, R^b, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa en el Esquema 5. El derivado de formilo de fórmula (13) se puede preparar por formilación de derivado de uracilo de fórmula (1) [Senda, S. et al., *Yakugaku Zasshi,* 1.971, 91, 1.372] seguido por bromación del derivado de formilo así formado. La ciclización de derivado de formilo de fórmula (13) [como se describe en Senda, S. et al., *Synthesis,* 1.978, 463-465] con amina de la fórmula (19) en disolvente adecuado (por ej., EtOAc) seguido por halogenación usando reactivo halogenante adecuado (por ejemplo, *N*-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida, Br_2 en ácido acético) proporciona halopirrol de fórmula general (14). Halopirrol de fórmula (14) en la reacción con éster de ácido alilborónico-pinacol de la fórmula (15) en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio o tetrakis(trifenilfosfino) paladio (0) proporciona alilpirrol de la fórmula (16) [el procedimiento es similar al Acoplamiento de Suzuki-Miyaura descrito por Kotha, et al., *Synlett,* 2.005, 12, 1.877-1.890]. La transformación de alilpirrol de fórmula (16) en el correspondiente aldehído se puede realizar por métodos conocidos en la técnica [por ejemplo, Postema, M. H. D. et al., en *J. Org. Chem.,* 2.003, 68, 4.748-4.754]. Se puede realizar oxidación adicional del aldehído así formado por métodos de oxidación conocidos en la bibliografía para proporcionar el correspondiente ácido carboxílico de fórmula general (17). El acoplamiento de ácido carboxílico (17) con aminas apropiadas de fórmula (18) usando un método de acoplamiento de amida clásico proporciona compuestos de fórmula general (Ib-1).

Esquema 5



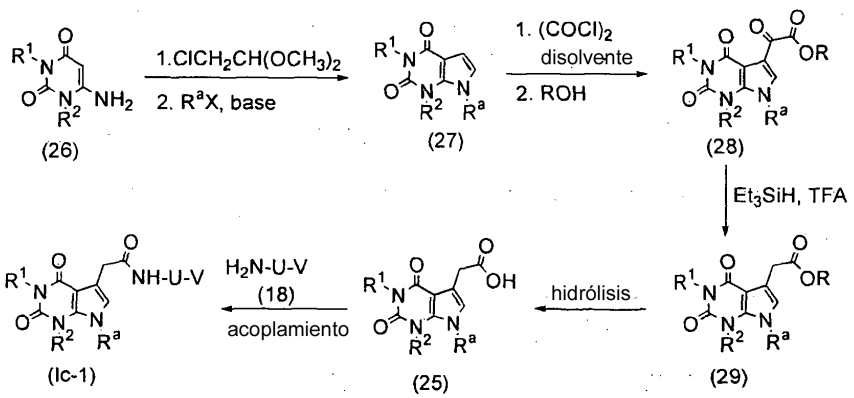
Una propuesta general para la síntesis de 2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida de la fórmula general (Ic-1) donde R^a es un grupo alquilo, R^1, R^2, U y V son como se definió anteriormente se representa en el Esquema 6. La reacción de derivado de 6-clorouracilo de la fórmula (20) con aminoéster de fórmula (21) seguido por ciclización proporciona pirrolidinona de fórmula (22) [Procedimiento similar descrito por Edstrom, E. D. et al., *J. Org. Chem.,* 1.995, 60, 5.069-5.076]. Se puede convertir pirrolidinona de fórmula (22) en halopirrol de fórmula (23) (en la que X es halógeno) usando anhídrido tríflico o hidrazina seguido por yodo. Halopirrol de fórmula (23) en la reacción con éster de ácido alilborónico-pinacol de la fórmula (15) en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio o tetrakis(trifenilfosfino) paladio (0) proporciona alilpirrol de la fórmula (24). La transformación de alilpirrol de fórmula (24) al correspondiente aldehído seguido por oxidación adicional del aldehído así formado se puede llevar a cabo por métodos de oxidación conocidos en la bibliografía para proporcionar el correspondiente ácido carboxílico de fórmula general (25). El acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula (25) con las aminas apropiadas de fórmula (18) usando un método de acoplamiento de amida clásico proporciona los compuestos de fórmula general (Ic-1).

Esquema 6



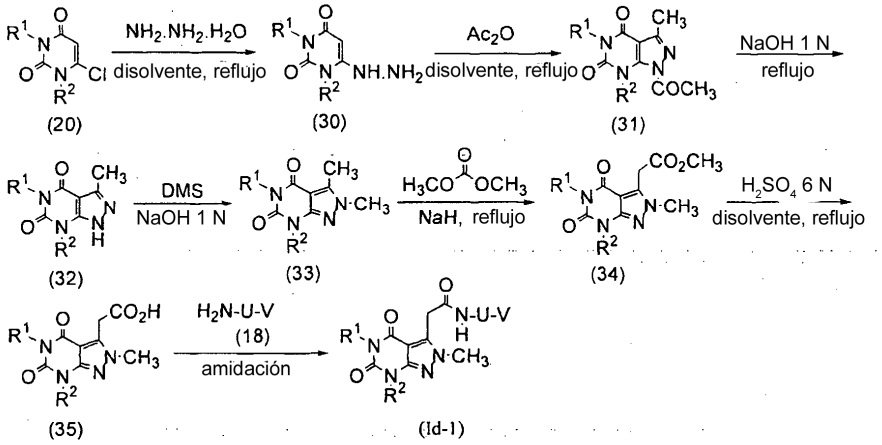
Una propuesta alternativa para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ic-1) se describe en el Esquema 7. La reacción de derivado de 6-aminouracilo comercialmente disponible de la fórmula (26) con cloroacetaldehído dimetil acetal proporciona derivado de pirrol (como se describe por Noell, C. W. et al., J. *Het. Chem.,* 1.964, 34-41) que en la alquilación con agente alquilante apropiado (R^aX) proporciona compuesto de fórmula (27). Se puede convertir el compuesto de fórmula (27) en un α-ceto éster de fórmula general (28) usando cloruro de oxalilo seguido por la reacción del cloruro de ácido así formado con disolvente prótico anhidro (por ejemplo, metanol, etanol, terc-butanol). La desoxigenación de α-ceto éster de fórmula general (28) con trietilsilano en presencia de ácido trifluoroacético proporciona éster de fórmula general (29) [procedimiento similar descrito por Han, Q. et al., *J. Med. Chem.,* 2.000, 43, 4.398-4.415]. La hidrólisis ácida de éster de fórmula (29) proporciona el correspondiente ácido carboxílico de fórmula (25). El acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula (25) con las aminas apropiadas de fórmula (18) usando un método de acoplamiento de amida clásico proporciona los compuestos de fórmula general (Ic-1).

Esquema 7



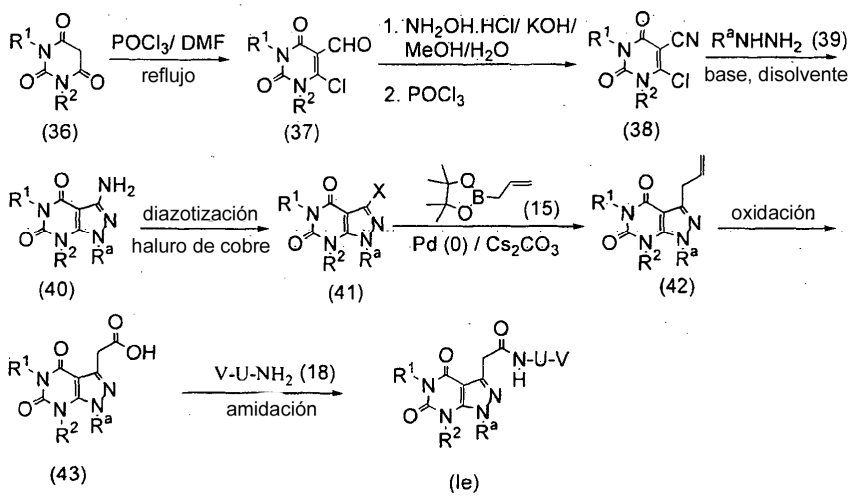
Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Id-1) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa en el Esquema 8. La síntesis parte de 6-hidrazino-1,3-dimetiluracilo (30) conocido que se prepara fácilmente por el desplazamiento de halógeno de 6-cloro-1,3-dialquiluracilo de la fórmula (20) con hidrato de hidrazina según el procedimiento conocido. La ciclización de compuesto de la fórmula (30) con anhídrido acético proporciona pirazol de la fórmula (31). La desacetilación seguida por N-alquilación selectiva de pirazol (31) con sulfato de dimetilo proporcionó compuestos de la fórmula (33) (Pfleiderer, W. et al., *Justus Liebigs Ann Chem.* 1.958, 615, 42-47). La reacción de compuesto de fórmula (33) con carbonato de dimetilo en presencia de una base fuerte (por ejemplo, NaH) en condiciones de reflujo proporciona éster de la fórmula (34). La hidrólisis de éster (34) con ácido acuoso proporcionó el ácido pirazol [3,4-d] pirimidinodiona -acético deseado de la fórmula (35). El acoplamiento de compuesto de fórmula (35) con las aminas respectivas de fórmula (18) usando un método de acoplamiento de amida clásico proporciona compuestos de la fórmula general (Id-1).

Esquema 8



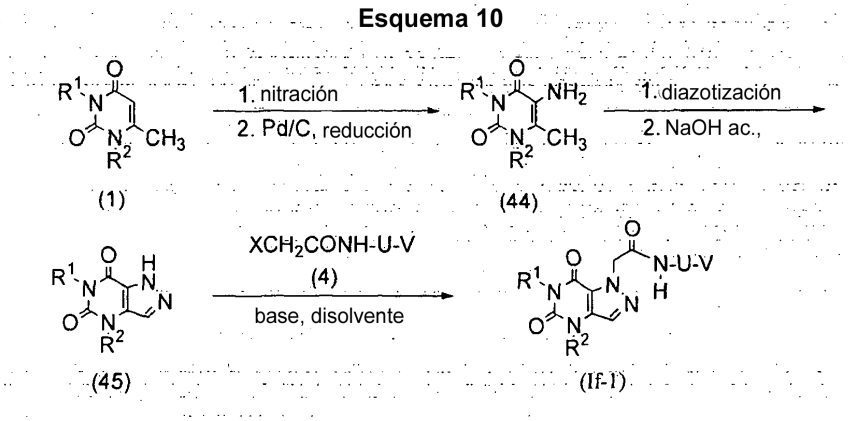
Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (Ie) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente se representa también en el Esquema 9. La síntesis parte de ácido 1,3-dialquilbarbitúrico fácilmente disponible de la fórmula (36). El 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo conocido de fórmula (37) en la que R^1 y R^2 son metilo se prepara según un procedimiento indicado (Singh, J. S. et al., *Synthesis,* 1.988, 342-344). La reacción de 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo (37) con hidroxilamina en metanol seguido por deshidratación con oxicloruro de fósforo proporciona 6-cloro-5-ciano-1,3-dimetiluracilo de fórmula (38). La ciclización de compuestos de la fórmula (38) con alquilhidrazina de la fórmula (39) en presencia de base adecuada proporcionó aminopirazol de la fórmula (40). El aminopirazol (40) en la diazotización seguido por sustitución de haluro con haluro de cobre (tal como bromuro de cobre o yoduro de cobre) proporciona un derivado de haluro de la fórmula (41) (en la que X es halógeno). La reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura de haluro de arilo de fórmula (41) con éster de ácido alilborónico-pinacol de la fórmula (15) como se describe por Kotha et al., *Synlett,* 2.005, 12, 1.877-1.890) proporciona alilpirazol de la fórmula (42). Este se puede convertir en ácido pirazol[3,4-d]pirimidinilacético de la fórmula (43) por métodos de escisión oxidativa conocidos en la bibliografía. El acoplamiento de ácido carboxílico de la fórmula (43) con las respectivas aminas de fórmula (18) usando un método de acoplamiento de amida clásico puede proporcionar compuestos de fórmula general (Ie).

Esquema 9



Una propuesta para la síntesis de compuestos de la fórmula general (If-1) donde R^1, R^2, U y V son como se definió en la presente memoria anteriormente, se representa en el Esquema 10. La propuesta descrita es similar a la descrita por Papesch, P. et al., *J. Org. Chem.,* 1.965, 30, 199-203. El compuesto de la fórmula (44) se preparó por nitración de pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de la fórmula (1) seguido por reducción (Egg, H. et al., *Synthesis,* 1.982, 12, 1.071-1.073). El compuesto de la fórmula (44) se transformó en el compuesto de la fórmula (45) por diazotización seguido por ciclización en *situ* con base (por ejemplo, NaOH). El compuesto de la fórmula (45) en la alquilación con 2-halo-acetamida adecuada de fórmula general (4) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, Cs_2CO_3, NaH, etc.) y un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, THF, DMSO, etc.) proporciona compuesto de fórmula general (If-1).

Esquema 10



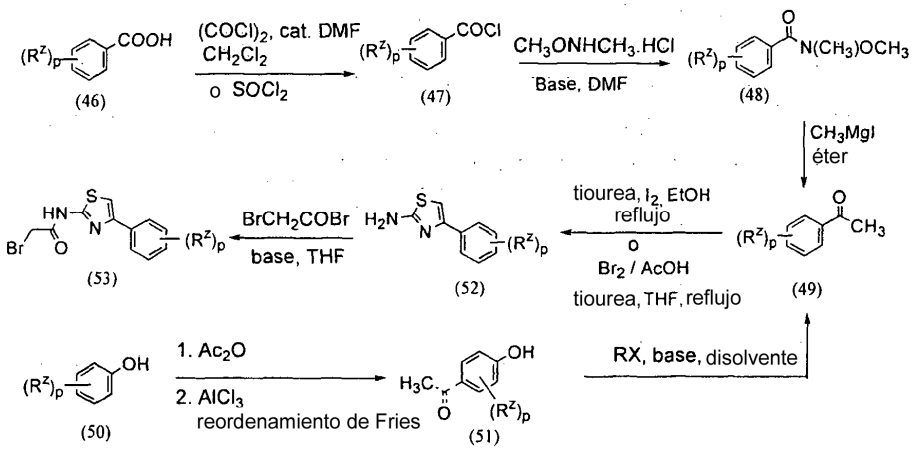
Las 2-haloacetamidas de fórmula (53) (en las que R^z se selecciona de alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi y arilalcoxi, y 'p' se selecciona de 0 a 5) requeridas para la síntesis de compuesto de la presente invención se pueden preparar según métodos conocidos para un experto en la materia (Carroll, L. et al., *J. Am. Chem. Soc,* 1.950, 72, 3.722-3.725; Ohkubo, M. et al., *Chem. Pharm. Bull.,* 1.995, 43 (9), 1.497-1.504). Así, la acilación de una aril, heteroaril o arilalquilamina con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina proporciona bromoacetamida *N*-sustituida de la fórmula general (53) (Esquema 11).

Algunos de los derivados de anilina, arilalquilaminas y 2-amino-4-ariltiazoles (52) estuvieron comercialmente disponibles. Muchos de los arilaminotiazoles disustituidos y trisustituidos se prepararon a partir de aril alquil cetonas apropiadas. Se prepararon aril alquil cetonas comercialmente no disponibles a partir de los correspondientes ácidos benzoicos como se muestra en el Esquema 11. Se convirtió ácido benzoico sustituido de la fórmula (46) en la correspondiente acetofenona en tres etapas como se muestra en el Esquema 11. Así, se convirtió ácido (46) en el correspondiente cloruro de ácido (47) usando cloruro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en diclorometano seco. Alternativamente, esta transformación se puede llevar a cabo usando cloruro de tionilo en exceso. El cloruro de ácido (47) se convirtió en la correspondiente amida de Weinreb (48) por tratamiento con hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La adición de yoduro de metil-magnesio a amida de Weinreb (48) proporciona derivado de acetofenona de la fórmula (49). Además, se prepararon aril alquil cetonas comercialmente no disponibles a partir de fenol mono o disustituido (50) como se representa en el Esquema 11. Así, la acetilación de fenol (50) con anhídrido de ácido seguido por

reordenamiento de Fries del éster formado en presencia de ácido de Lewis (por ejemplo, $AlCl_3$) proporciona la correspondiente hidroxiacetofenona de fórmula general (51). La alquilación de hidroxiacetofenona de fórmula general (51) con haluro de alquilo adecuado en base adecuada (por ejemplo, NaH, Cs_2CO_3) y disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO, THF, DMF) proporciona derivado de acetofenona de fórmula general (49).

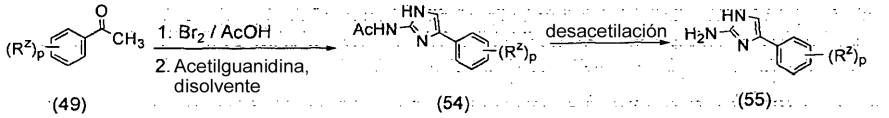
La aril alquil cetona de la fórmula (49) se convierte en 2-aminotiazol de la fórmula (52) en una etapa por su reacción con tiourea en presencia de yodo en etanol. Esta conversión es similar a la descrita por Carroll, K. et al., J. *Am. Chem. Soc.* 1.950, 3.722 y Naik, S., J.; Halkar, U. ***P.**, ARKIVOC,* 2.005, xiii, 141-149. Alternativamente, se pueden preparar 2-aminotiazoles de la fórmula (52) por la reacción de compuestos de fórmula (49) con bromo en ácido acético para proporcionar el alfa-halo-compuesto intermedio, que en la reacción con tiourea en THF en condición de reflujo proporciona compuestos de la fórmula (52). El compuesto de la fórmula (52) se convierte en 2-bromo-N-tiazolilacetamida de la fórmula (53) por acilación con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina o trietilamina) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF, DMF).

Esquema 11



Se prepararon 5-aril-1H-imidazol-2-aminas de la fórmula (55) como se muestra en el Esquema 12. La reacción de acetofenonas de la fórmula (49) (en la que R^z y 'p' son como se definió anteriormente en el Esquema 11) con bromo en ácido acético para proporcionar el alfa-bromo-compuesto intermedio, que en la reacción con acetilguanidina en acetonitrilo en condición de reflujo proporcionan compuestos de la fórmula (54). La desacetilación de (54) en presencia de cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado usando disolvente adecuado proporcionó la 5-Aril-1H-imidazol-2-amina deseada de la fórmula (55). (Esto es similar al procedimiento indicado por Thomas, L. et al., *J. Org. Chem.,* 1.994, 59, 7.299-7.305).

Esquema 12



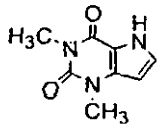
Los compuestos intermedios y los ejemplos descritos en la presente memoria se preparan usando el procedimiento descrito a continuación. Los métodos de preparación que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación así como el compuesto intermedio 8 representan realizaciones de la invención. Los otros ejemplos son sólo realizaciones de referencia.

Parte experimental

A menos que se indique de otro modo, el tratamiento final incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicadas entre paréntesis, separación de capas y secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione de otro modo, incluye purificación por técnicas cromatográfica de gel de sílice, usando en general mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como la fase móvil. Se indica el uso de un sistema eluyente diferente entre paréntesis. Se usan las siguientes abreviaturas en el texto: DMSO-d_6. Sulfóxido de hexadeuterodimetilo; DMF: N,N-dimetilformamida, P. F.: Punto de fusión; J: Constante de acoplamiento en unidades de Hz; TA o ta: temperatura ambiente (22-26°C). Ac.: AcOEt acuoso: acetato de etilo; equiv. o eq.: equivalentes.

Compuesto intermedio 1

1,3-Dimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona:



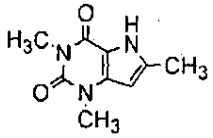
Etapa 1 1,3,6-Trimetil-5-nitrouracilo: Se enfrió una mezcla de H_2SO_4 concentrado (7,0 ml) y HNO_3 fumante (7,0 ml) a 0-5°C y se añadió gradualmente 1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,5 g, 22,702 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 2 h a la misma temperatura se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (2 X 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía de columna para proporcionar 1,30 g del producto como sólido amarillo; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,38 (s,3H); 3,20 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); APCI-MS *(m/z)* 198,30 (M-H).

Etapa 2 1,3-Dimetil-6-[2-(dimetilamino)vinil]-5-nitrouracilo. A una disolución de compuesto intermedio de la Etapa 1, 1,3,6-Trimetil-5-nitrouracilo (0,60 g, 3,012 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (5,0 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,53 g, 4,447 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió dietil éter a la mezcla de reacción y se recogió el precipitado por filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar 0,45 g del producto como sólido parduzco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,98 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,78 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,05 *(d, J* = 12,6 Hz, 1H); APCI-MS *(m/z)* 255,11 $(M+H)^+$.

Etapa 3 1,3-Dimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona: A una disolución de compuesto intermedio de la Etapa 2 (0,40 g, 1,573 mmoles) en MeOH (80 ml) se añadió Pd-C al 10% (0,2 g) y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de lecho de celite y se lavó cuidadosamente con MeOH (50 ml). Se recogió el líquido filtrado y se evaporó y se purificó el residuo así obtenido por cromatografía de columna para proporcionar 0,120 g del compuesto deseado como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 12,09 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 180,28 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 2

1,3,6-Trimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



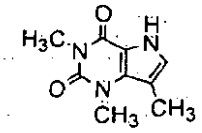
Etapa 1 5-Amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A una disolución agitada de 1,3-dimetil-5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,0 g, 10,802 mmoles) en metanol (200 ml), se añadió Pd-C al 10% (0,500 g) en atmósfera de hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. Se recogió el líquido filtrado y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,5 g del producto.

Etapa 2 1,3-Dimetil-5-(prop-2-in-1-ilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A una disolución agitada de compuesto intermedio de la Etapa 1 (1,4 g, 9,023 mmoles) en mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (28 ml) se añadió bromuro de propargilo (1,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de celite y se lavó con metanol. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 500 mg del producto.

Etapa 3 1,3,6-Trimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona: Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de compuesto intermedio de la Etapa 2 (500 mg, 2,587 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) durante 40 h en atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el exceso de disolvente y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en cloroformo para obtener 200 mg del producto como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,26 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 11,84 (a s, 1H); ESI-MS *{m/z)* 194,28 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 3

1,3,7-Trimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona.

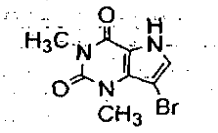


Etapa 1 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído: A una temperatura de 5-10°C, se mezcló oxicloruro de fósforo (1,84 ml, 20,087 mmoles) con N,N-dimetilformamida (2 ml). Después se añadió una disolución de compuesto intermedio 1 (600 mg, 3,348 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) mientras se está agitando. Se mantuvo la mezcla de reacción durante 2 h a 95°C, se enfrió y se vertió sobre hielo (10 g). Se separó por filtración el precipitado formado y se recristalizó de agua para proporcionar 300 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,25 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 13,15 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 208,20 $(M+H)^+$.

Etapa 2 1,3,7-Trimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona: A una disolución agitada y enfriada (-10°C) de ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió trietilsilano (294 mg, 2,528 mmoles) seguido por adición en pequeñas porciones de compuesto intermedio de la Etapa 1 (150 mg, 0,723 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron dos capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se evaporó el líquido filtrado para proporcionar 110 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,27 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 7,03 (s,1H), 11,75 (a s, 1H); APCI-MS (m/z) 194,28 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 4

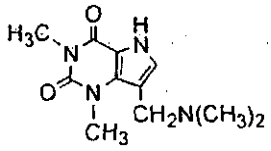
7-Bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona.



A una disolución de compuesto intermedio 1 (500 mg, 2,800 mmoles) en ácido acético (5 ml) se añadió una disolución de bromo (430 mg, 2,700 mmoles) en ácido acético (5 ml) gota a gota con agitación, después de lo cual se añadió agua (1,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante otros 20 min y se diluyó con dos volúmenes de agua fría. Después de 3 h, se separó por filtración el precipitado y se lavó con dietil éter para proporcionar 400 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,23 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 12,59 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 258,19 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 5

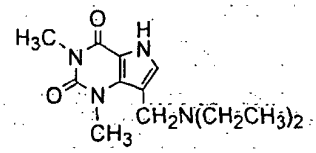
7-[(Dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona.



A una mezcla de dimetilamina al 50% (0,4 ml), y se añadieron ácido acético (0,4 ml) y formaldehído al 38% (0,4 ml) después de lo cual se añadió compuesto intermedio 1 (0,4 g, 2,232 mmoles). Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 10 min y después se mantuvo durante 20 min a 90°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml). Se separaron dos capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. Se evaporó el líquido filtrado para proporcionar un producto bruto que se recristalizó de acetonitrilo para proporcionar 97 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,08 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 11,93 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 237,00 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 6

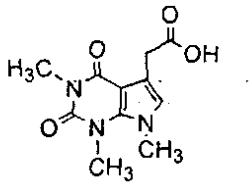
7-[(Dietilamino)metil+-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona.



A una disolución agitada de dietilamina (52 mg, 0,723 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió en pequeñas porciones compuesto intermedio 3, Etapa 1 (150 mg, 0,723 mmoles) seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg, 1,085 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h, se evaporó el exceso de disolvente y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía de columna usando metanol al 1% en cloroformo para proporcionar 130 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 0,93 (t, *J*= 7,2 Hz, 6 H), 2,40-2,56 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 11,92 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 265,00 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 7

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



Etapa 1 1,3-Dimetil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4(3H,7H)-diona: (374-ABK-023) Se añadió a una disolución agitada de cloroacetaldehído dimetil acetal (26,0 g, 208,717 mmoles) en agua (60 ml) ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a cerca de ebullición hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Después se añadió disolución de acetato de sodio (8,0 g, 97,525 mmoles). Después se añadió la mezcla resultante a una disolución agitada que constaba de 6-amino-1,3-dimetiluracilo (20,0 g, 128,907 mmoles) y acetato de sodio (16,0 g, 195,05l) en agua (100 ml) a 90°C. Se disolvió todo el material sólido, después al cabo de 10 min. Se empezó a formar un precipitado. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 min. a la misma temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró el sólido obtenido, se lavó con agua (2 x 250 ml) y después acetona (2 x 150 ml). Se secó el sólido obtenido en una estufa a 65°C para obtener 7,81 g del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,20 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 11,71 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 180,25 $(M+H)^+$.

Etapa 2 7-[(Dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona: A una disolución agitada de hidróxido de sodio (3,4 g, 84,830 mmoles) en agua (80 ml) se añadió compuesto intermedio de la Etapa 1 (7,6 g, 42,415 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (10,7 g, 84,830 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 4 h. Se precipitó un sólido y se recogió por filtración, se lavó con agua. Se purificó el sólido bruto obtenido por cromatografía de columna usando metanol al 3% en cloroformo para obtener 5,4 g del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,69 (s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 194,21 $(M+H)^+$.

Etapa 3 Oxo(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetato de metilo: A una disolución bien agitada de cloruro de oxalilo (1,6 g, 12,939 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió compuesto intermedio de la Etapa 2 (1,0 g, 5,176 mmoles) en pequeñas porciones a -10°C y se agitó durante la noche la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se retiró el exceso de disolvente a vacío y se tomó de nuevo el residuo en diclorometano (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a -10°C y se añadió gota a gota metanol seco (10 ml) durante un periodo de 10-15 min. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente. Se evaporó el exceso de disolvente a vacío. Se alcalinizó el residuo obtenido con disolución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 ml), salmuera (25 ml) y se secaron (Na_2SO_4). Se purificó el producto bruto obtenido después de evaporación del disolvente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en cloroformo para proporcionar 1,1 g del producto como un sólido amarillo pálido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,20 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,83 (s, 2H), 6,29 (s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 266,23 $(M+H)^+$.

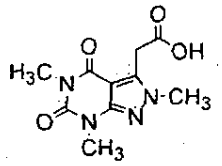
Etapa 4 (1,3,7-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetato de metilo: A una disolución agitada de trietilsilano (364 mg, 3,133 mmoles) en ácido trifluoroacético (4,0 ml) se añadió compuesto intermedio de la Etapa 3 (250 mg, 0,892 mmoles) lentamente a -10°C. Se calentó lentamente la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, se retiró el exceso de disolvente a

presión reducida y se neutralizó el residuo obtenido con disolución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). Se separaron dos capas después de la adición de acetato de etilo (25 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para proporcionar 147 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,20 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 8H), 6,29 (s, 1H), 12,62 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 252,38 $(M+H)^+$.

Etapa 5 Ácido (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acético: Se calentó una mezcla de compuesto intermedio de la Etapa 4 (130 mg, 0,491 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a 60°C durante 2 h. Se evaporó el exceso de ácido clorhídrico a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en cloroformo para obtener 94 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,21 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 8H), 6,29 (s, 1H), 12,62 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 252,38 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 8

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



Etapa 1 6-Cloro-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A una disolución agitada de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (20,0 g, 128,09 mmoles) en agua (10 ml), se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (80 ml) en condición de enfriamiento de manera externa y se calentó lentamente después la reacción a temperatura ambiente. Después de hervir a reflujo durante 3 h se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C y se dejó enfriar rápidamente con agua fría de hielo (350 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo (2 x 200 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en cloroformo para obtener 21 g del producto como un sólido pardo pálido; RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,33 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,94 (s, 1H).

Etapa 2 6-Hidrazino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)diona: Se calentó para hacer de hervir a reflujo una mezcla de compuesto intermedio de la Etapa 1 (17 g, 97,34 mmoles) e hidrato de hidrazina (119 ml) en alcohol isopropílico (280 ml) durante 1 h. Se retiró el exceso de disolvente a presión reducida, se filtró el sólido obtenido, se lavó con metanol (25 ml) y se secó para obtener 8,1 g del producto como un sólido blanco; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,09 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,37 (a s, 2H), 5,10 (s, 1H), 8,02 (a s, 1H).

Etapa 3 1-Acetil-3,5,7-trimetil-1H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: Se calentó para hacer de hervir a reflujo una mezcla de compuesto intermedio de la Etapa 2 (8,0 g, 47,01 mmoles) y anhídrido acético (40 ml) en piridina seca (78 ml) durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se acidificó con HCl 1 N (200 ml). Se recogió el sólido obtenido por filtración, se lavó con HCl 1 N (25 ml), agua (25 ml) y se secó para proporcionar 6,9 g del producto como un sólido blanco; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2,71 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

Etapa 4 3,5,7-Trimetil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: Se calentó para hacer hervir a reflujo compuesto intermedio anterior de la Etapa 3 (6,9 g, 29,211 mmoles) en hidróxido de sodio 1 N (69 ml) durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo y se agitó durante 2 h. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó para proporcionar 5,1 g del producto deseado como sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^1H (300 MHz, CF_3CO_2D): δ 3,05 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

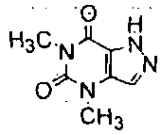
Etapa 5 2,3,5,7-Tetrametil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona: A una disolución de compuesto intermedio de la Etapa 4 (5,2 g, 26,77 mmoles) en hidróxido de sodio 1 N (52 ml) se añadió sulfato de dimetilo (5,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó para proporcionar 3,85 g del producto como sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,59 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 6 (2,5,7-Trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetato de metilo: A una disolución agitada de compuesto intermedio de la Etapa 5 (3,8 g, 18,24 mmoles) en carbonato de dimetilo (91 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite de parafina, 4,5 g, 187,5 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se enfrió rápidamente en HCl 1 N (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se trituró el residuo obtenido en hexano, se filtró el sólido obtenido para proporcionar 5,5 g del producto como un sólido blanco; RMN de ^1H (300 MHz, *DMSO-d_6):* δ 3,37 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,82 (s, 5H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 7 Ácido (2,5,7-Trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acético: Se agitó una mezcla de compuesto intermedio de la Etapa 6 (1,0 g, 3,755 mmoles) y H_2SO_4 6 N (9,3 ml) en dioxano (9,3 ml) a temperatura de reflujo durante 2 h para proporcionar una disolución amarilla pálida homogénea. Se enfrió esta disolución, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se trituró el residuo obtenido en dietil éter, se recogió el sólido obtenido por filtración para proporcionar 330 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, solapando con DMSO, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 12,95 (a s, 1H) y RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,39 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,10 (s,2H).

Compuesto intermedio 9

4,6-Dimetil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona

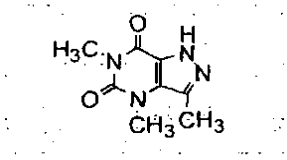


Etapa 1 5-Amino-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona: A una suspensión agitada de 5-nitro-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,2 g, 20,084 mmoles) en mezcla 1:1 de metanol y tolueno (200 ml) se añadió Pd-C al 10% (1,2 g). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después se filtró la mezcla sobre un lecho de celite y se lavó cuidadosamente con metanol (200 ml). Se recogió el líquido filtrado y se evaporó para proporcionar residuo viscoso que se purificó después por cromatografía de columna para proporcionar 4,1 g del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido.

Etapa 2 4,6-Dimetil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona: A una disolución agitada de compuesto intermedio de la Etapa 1 (4,0 g, 23,634 mmoles) en una mezcla de hielo (24 g) y HCl concentrado (5 ml) se añadió una disolución de nitrito de sodio (1,42 g, 20,580 mmoles) en agua (5 ml). Se agitó la suspensión resultante por debajo de 10°C durante 30 min. Se retiró el sólido formado en esta fase por filtración y se añadió lentamente el líquido filtrado con agitación continua a NaOH ac., al 20 % (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de adición se filtró la disolución básica y se neutralizó con ácido clorhídrico (HCl 5 N). Se filtró el precipitado separado y se secó para conseguir 300 mg del producto como sólido naranja oscuro; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 3,45 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,53 (s, 1H).

Compuesto intermedio 10

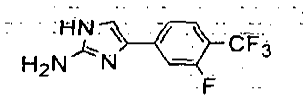
3,4,6-Trimetil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona.



Se preparó el compuesto del título en 2 etapas a partir de 6-etil-1,3-dimetil- 5-nitropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,5 g. 16,279 mmoles) como se describe en el compuesto intermedio 9 para proporcionar 110 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 2,62 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 11,59 (a s, 1H); ESI-MS (m/z) 193,31 (M-H).

Compuesto intermedio 11

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



Etapa 1 N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}acetamida: A una disolución agitada de 2-bromo-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etanona (4,5 g, 15,73 mmoles) en acetonitrilo (45 ml) se añadió acetilguanidina (2,38 g, 23,60 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción y se hizo hervir a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (75 mlx3) y se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en cloroformo para obtener 1,15 g del producto como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 2,07 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,69-7,78 (m, 3H), 11,31 (a s, 1H), 11,91 (a s, 1H).

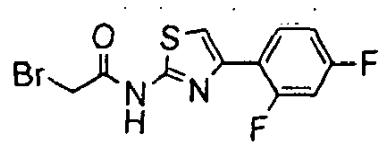
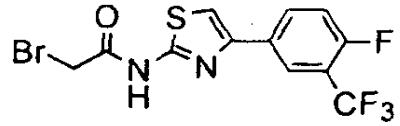
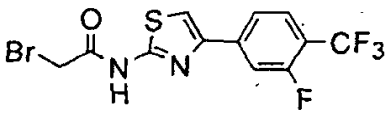
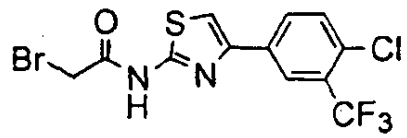
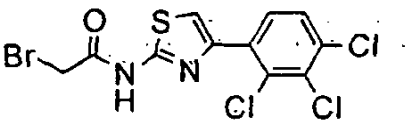
Etapa 2 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-amina: A una disolución agitada de compuesto intermedio Etapa 1 (1,1 g, 3,829 mmoles) en una mezcla de metanol (20 ml) y agua (20 ml) se añadió H_2SO_4 conc. (2 ml) y se hirvió a reflujo la mezcla resultante durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (2 x50 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en cloroformo para obtener 290 mg del producto como un sólido amarillo; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d_6):* δ 5,55 (a s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,59-7,67 (m,3H), 11,30 (a s, 1H).

Procedimiento general para la preparación de derivados de 2-halo N-tiazolilacetamida.

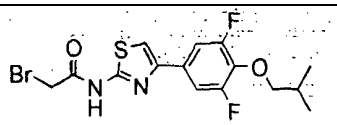
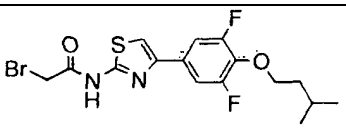
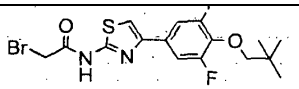
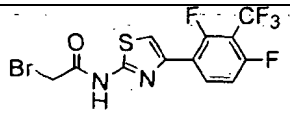
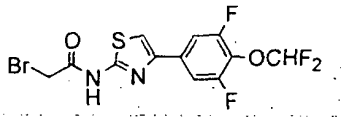
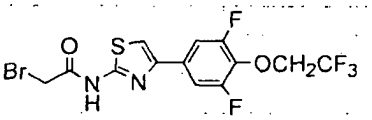
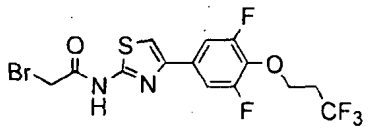
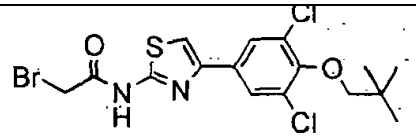
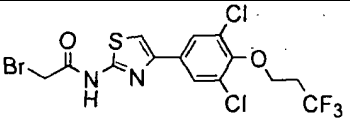
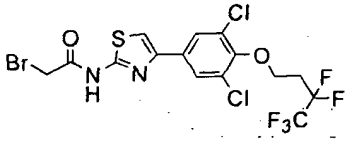
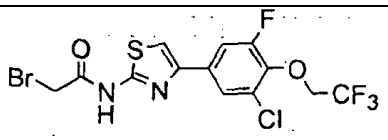
Se añadió a una disolución agitada y enfriada de tiazolamina apropiada (1,0 equiv.) y piridina (1,2 equiv.) en diclorometano (5 volúmenes) bromuro de bromoacetilo (1,2 eq.) durante 5 min y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y después se agitó más a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 50 ml) seguido por salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10% en éter de petróleo para obtener el producto deseado como un sólido blanco ligeramente oscurecido.

La información de la estructura y datos de caracterización para compuestos intermedios de 2-bromo-N-tiazolilacetamida seleccionados se proporcionan en la Tabla 1.

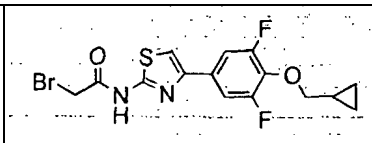
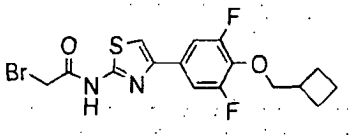
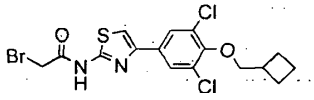
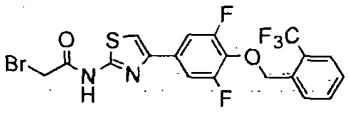
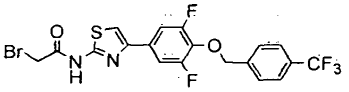
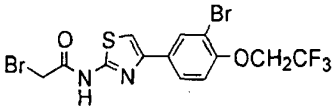
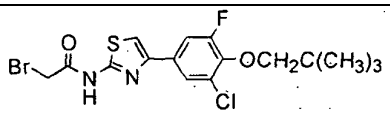
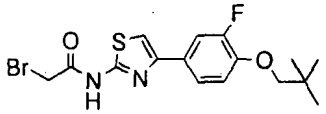
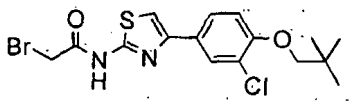
Tabla 1: Estructura y datos de RMN de ^{1}H de 2-bromo-N-tiazolilacetamidas seleccionadas.

E Nº	Estructura	Fórmula/Masa Mol. *(m/z)*	RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz)
1.		$C_{11}H_7BrF_2N_2OS$ 333,98 $(M+H)^+$	4,19 (s, 2H), 7,21 (t, J =8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J=9,3Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H), 12,75 (a s, 1H)
2.		$C_{12}H_7BrF_4N_2OS$ 382,35 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 7,84 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J =8,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,76 (a s, 1H),
3.		$C_{12}H_7BrF_4N_2O$ S 382,99 $(M+H)^+$	4,20 (s, 2H), 7,84 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 12,82 (a s, 1H).
4.		$C_{12}H_7BrClF_3N_2$ OS 401,00 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 7,88 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 12,77 (a s, 1H).
5.		$C_{11}H_6BrCl_3N_2$ OS 399,05 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 7,74-7,80 (m, 3H), 12,78 (a s, 1H).

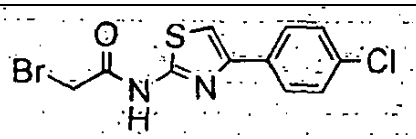
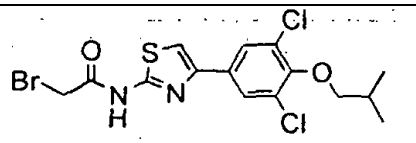
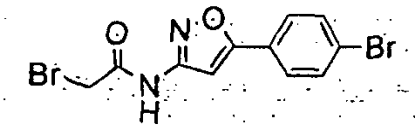
(continuación)

6.		$C_{15}H_{15}BrF_2N_2O_2S$ 405,13 $(M+H)^+$	0,98 *(d,* J = 6,3 Hz, 6H), 1,93-2,00 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,64 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 12,72 (a s, 1 H)
7.		$C_{16}H_{17}BrF_2N_2O_2S$ 420,63	DMSO-d_6 0,92 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 4H), 7,64 (d, *J* =9,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H)
8.		$C_{16}H_{17}BrF_2N_2O_2S$ 419,11 $(M+H)^+$	1,00 (s, 9H), 3,80 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 12,73 (a s, 1 H).
9.		$C_{12}H_6BrF_5N_2O$ S 400,02 $(M+H)^+$	4,20 (s, 2H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,71 (s, 1 H), 8,28-8,34 (m, 1 H), 12,79 (a s, 1H).
10.		$C_{12}H_7BrF_4N_2O$ 399,71 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 7,25 (t, *J*= 71,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 12,73 (a s, 1H).
11.		$C_{13}H_8BrF_5N_2O_2S$ 430,18 $(M+H)^+$	2,50-2,80 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,34 (t, J=5,7 Hz, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H).
12.		$C_{14}H_{10}BrF_5N_2O_2S$ 445,01 $(M+H)^+$	2,50-2,80 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,34 (t, J=5,7 Hz, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H)
13.		$C_{16}H_{17}BrCl_2N_2O_2S$ 451,66 $(M+H)^+$	1,07 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 12,72 (a s, 1H)
14.		$C_{14}H_{10}BrCl_2F_3N_2O_2S$ 477,54 $(M+H)^+$	2,79-2,89 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 4H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 2H), 12,70 (a s, 1H).
15.		$C_{15}H_{10}BrCl_2F_5N_2O_2S$ 527,07 $(M+H)^+$	2,81 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,28 (t, J=6,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 12,75 (a s, 1 H).
16.		$C_{13}H_8BrClF_4N_2O_2S$ 446,93 $(M+H)^+$	4,19 (s, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 7,71 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H)

(continuación)

17.		$C_{15}H_{13}BrF_2N_2O_2S$ 403,24 $(M+H)^+$	0,23-0,30 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 1H), 3,97 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 12,72 (a s, 1H)
18.		$C_{16}H_{15}BrF_2N_2O_2S$ 417,05 $(M+H)^+$	1,82-1,90 (m, 4H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 4,10 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,64 (d, J=9,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1 H), 12,72 (a s, 1H)
19.		$C_{16}H_{15}BrCl_2N_2O_2S$ 449,05 $(M+H)^+$	1,85-1,95 (m, 4H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,72-2,79 (m, 1H), 4,00 (d, , J=6,3 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 12,73 (a s, 1H).
20.		$C_{19}H_{12}BrF_5N_2O_2S$ 504,92 (M-H)	4,11 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,14 (s, 1 H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,62 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 9,62 (a s, 1H)
21.		$C_{19}H_{12}BrF_5N_2O_2S$ 507,16 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,60-7,69 (m, 4H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 12,72 (a s, 1H).
22.		$C_{13}H_9Br_2F_3N_2O_2S$ 473,03 $(M+H)^+$	4,18 (s, 2H), 4,86-4,96 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,91 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1 H), 12,71 (a s, 1H).
23.		$C_{16}H_{17}BrClFN_2O_2S$ 435,17 $(M+H)^+$	3,78 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 12,73 (a s, 1H).
24.		$C_{16}H_{18}BrFN_2O_2S$ 401,29	DMSO-d_6: 1,02 (s, 9H), 3,74 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,22 (t, J= 8,7 Hz, 1 H), 7,65-7,74 (m, 3H), 12,68 (a s, 1H)
25.		$C_{16}H_{18}BrClN_2O_2S$ 417,75	DMSO-d_6: 1,04 (s, 9H), 3,75 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,69 (a s, 1H)

(continuación)

26.		$C_{11}H_8BrClN_2OS$ 331,62	$CDCl_3$: 4,06 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,37 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H).
27.		$C_{15}H_{15}BrCl_2N_2O_2S$ 438,17	$CDCl_3$: 1,10 (d, J =6,3 Hz, 6H), 2,10-2,24 (m, 1H), 3,81 (d, J=6,3 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 9,56 (a s, 1H)
28		$C_{11}H_8Br_2N_2O_2$ 360,00	DMSO-d_6: 4,11 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 2H), 11,56 (a s, 1H)

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

Método 1

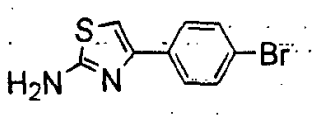
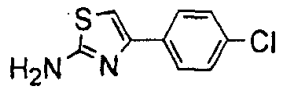
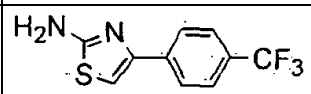
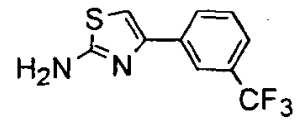
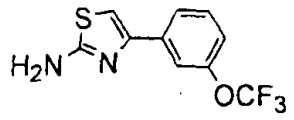
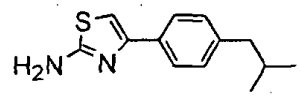
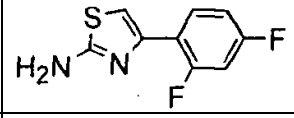
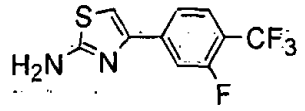
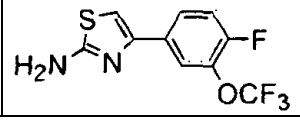
A una disolución de derivado de acetofenona (1,0 eq) en ácido acético glacial (5 vol) se añadió bromo líquido (1,0 eq) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Se disolvió el producto bruto obtenido en la concentración en THF seco (10 vol) y se añadió tiourea (2,0 eq) y se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con disolución de tiosulfato de sodio y se trató la capa orgánica con HCl 1 N para dar como resultado la formación de sal de la amina. Se recogió por filtración la sal precipitada. Después se trató la sal con disolución saturada de $NaHCO_3$ para regenerar la amina. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2x 50 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el derivado de 2-amino-4-aril-tiazol.

Método 2

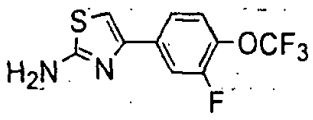
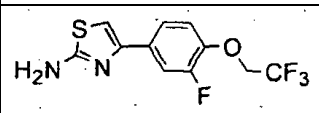
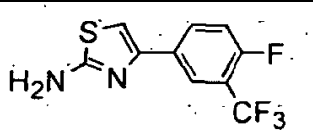
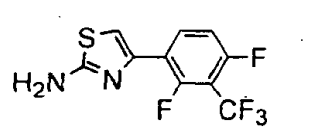
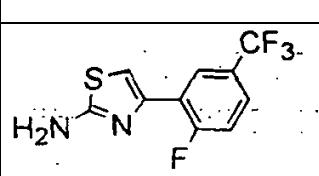
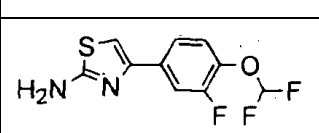
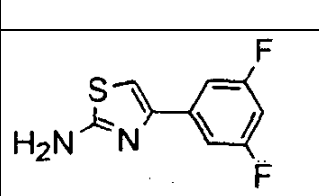
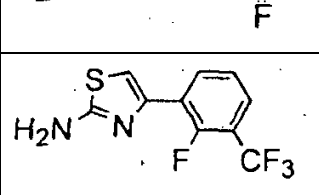
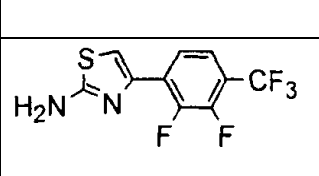
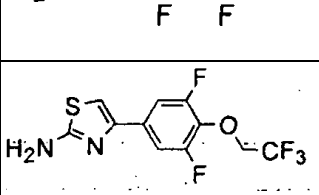
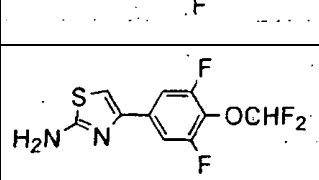
Una disolución de derivado de acetofenona (1,0 equiv.), tiourea (2,0 equiv.) y yodo (1,0 equiv.) en etanol seco (5 vol) se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con disolución de tiosulfato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

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

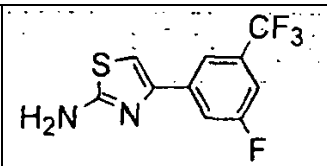
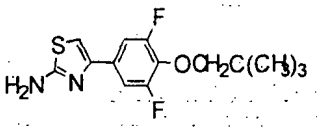
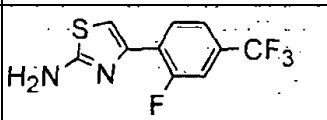
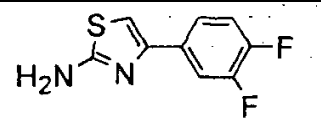
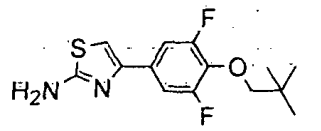
Tabla 2: Detalles estructurales y datos de RMN de ^1H de compuestos intermedios de 2-aminotiazol seleccionados.

E Nº	Estructura	Fórmula Mol. (Peso Mol.)	RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz)
1.		$C_9H_7BrN_2S$ (255,14)	DMSO-d_6: 7,61 (d, J=8,1, 2H); 7,46 (d, J= 7,8, 2H); 6,70 (s, 1H); 4,99 (a s, 2H).
2.		$C_9H_7ClN_2S$ (210,68)	DMSO-d_6: 7,78 (d, J= 8,4, 2H); 7,39 (d, J= 7,8, 2H); 7,07 (a s, 2H); 7,05 (s, 1H).
3.		$C_{10}H_7F_3N_2S$ (244,24)	DMSO-d_6: 7,97 (d, *J*= 7,8, 2H); 7,69 (d, J=8,1, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,16 (a s, 2H).
4.		$C_{10}H_7F_3N_2S$ (244,24)	$CDCl_3$: 8,12-8,06 (m, 1H); 7,91 (d, J= 6,9, 1H); 7,50-7,42 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 5,02 (a s, 2H).
5.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,24	$CDCl_3$: 7,68-7,61 (m, 2H); 7,36 (t, J = 7,8, 1H); 7,10 (d, J = 7,8, 1H), 6,75, (s, lH); 5,08(a s, 2H).
6.		$C_{13}H_{16}N_2S$ (232,25)	DMSO-d_6: 7,68 (d, J= 7,8, 2H); 7,13 (d, J= 8,1, 2H); 7,03 (a s, 2H); 6,92 (s, 1H); 2,43 (d, J= 6,9, 2H); 1,86-1,76 (m, 1H); 0,86 (d, J= 6,6, 6H)
7.		$C_9H_6F_2N_2S$ (212,22)	$CDCl_3$: 8,04-7,95 (m, 1H); 6,93-6,80 (m, 3H); 5,04 (a s, 2H).
8.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	DMSO-d_6: 7,87-7,74 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,22 (a s, 2H).
9.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ (278,23)	DMSO-d_6: 7,92-7,85 (m, 2H); 7,50 (t, *J* = 8,7, 1H); 7,18 (a s, 3H).

(continuación)

10.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ (278,23)	DMSO-d_6: 7,87-7,80 (m, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,7, 1H); 7,55 (d, J= 8,1, 1 H); 7,24 (s, 1H); 7,18 (a s, 2H).
11.		$C_{11}H_8F_4N_2OS$ (292,25)	$CDCl_3$: 7,57-7,46 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,4, 1H); 6,66 (s, 1H); 5,08 (a s, 2H); 4,43 (c, J= 8,4, 2H)
12.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ (262,23)	DMSO-d_6: 8,14 (d, J= 6,6, 2H); 7,52 (t, J= 8,7, 1H); 7,24 (s, 1 H); 7,20 (a s, 2H).
13.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ (280,22)	DMSO-d_6: 8,35-8,21 (m, 1H); 7,48-7,35 (m, 1H); 7,21 (a s, 2H); 7,05 (s, 1H).
14		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	$CDCl_3$: 8,36-8,29 (m, 1H); 7,73-7,65 (m, 1H); 7,58-7,50 (m, 1H); 7,26 (a s, 2H); 7,13 (s, 1H)
15		$C_{10}H_7F_3N_2OS$ 260,24	DMSO-d_6: 7,75-7,62 (m, 2H); 7,33 (t, *J* = 8,1, 1H); 7,23 (t, *J*= 73,2, 1H); 7,12 (a s, 3 H)
16		$C_9H_6F_2N_2S$ 212,22	$CDCl_3$: 7,30-7,20 (m, 2H); 6,80-6,74 (m, 1H); 6,68-6,60 (m, 1H), 5,06 (a s, 2H)
17		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	$CDCl_3$: 8,28-8,21 (m, 1H); 7,51 (t, J = 6,9, 1H); 7,27 (t, J=7,5, 1H); 7,10 (s, 1H), 5,04 (a s, 2H)
18		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280,22	$CDCl_3$: 7,94-7,82 (m, 1H); 7,42-7,32 (m, 1H); 7,18-7,10 (m, 1H); 5,09 (a s, 2H)
19		$C_{11}H_7F_5N_2OS$ 310,24	DMSO-d_6: 7,59 (s, 1 H); 7,55 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,16 (a s, 2H); 4,82 (c, *J* = 9,0, 2H).
20		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278,23	DMSO-d_6: 7,65 (d, J = 9,0, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,24 (t, J = 72,3, 1H); 7,20 (a s, 2H).

(continuación)

21		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 262,23	DMSO-d_6: 7,97-7,87 (m, 1H);7,62-7,52 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,23 (a s, 2H).
22		$C_{14}H_{16}F_2N_2OS$ 298,35	DMSO-d_6: 1,00 (s, 9H), 3,76 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H+2H), 7,48-7,58 (m, 2H)
23		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262,23	$CDCl_3$: 5,00 (a s, 2H); 7,16 (s, 1 H); 7,37 (d, J = 11,7, 1H); 7,44 (d, J=8,4, 1H); 8,18 (t, J=7,8, 1H).
24		$C_9H_6F_2N_2S$ (212,22)	CDCl3: 7,60-7,53 (m, 1H); 7,48-7,43 (m, 1H); 7,18-7,07 (m, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,98 (a s, 2H).
25		$C_{14}H_{16}F_2N_2OS$, 298,35	DMSO-d_6: 1,00 (s, 9H), 3,76 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H+2H), 7,48-7,58 (m, 2H)

Se adquiere 5-(4-bromofenil)isoxazol-3-amina usada para la preparación de los Ejemplos 33, 65 y 84 en Aldrich. También se adquiere 5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina usada para la preparación del Ejemplo 66 en Aldrich. Para más ilustración de los métodos para preparar los compuestos de la fórmula (I) se describen a continuación los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos

Método A

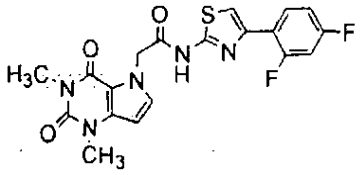
A una mezcla agitada de pirrol[3,2-d]pirimidinodiona (Compuestos intermedios 1-6, 1,0 equiv.) o pirazol[4,3-d]pirimidinodiona (Compuestos intermedios 9-10, 1,0 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) en DMF seco (10 ml/g) se añadió 2-bromo-N-fenil-1,3-tiazol-2-ilacetamida (1,1 equiv.) a 0°C, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Después de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % metanol en cloroformo para proporcionar el producto.

Método B:

A una disolución agitada de Ácido (1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acético (Compuesto intermedio 7, 1,0 equiv.) o Ácido 2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acético (Compuesto intermedio 8, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano se añadió EDCI (1,2 equiv.), HOBt (0,3 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10-15 min. Después se añadió una amina apropiada (1,0 equiv.) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 48 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo obtenido con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se recogió por filtración el sólido separado. Se purificó más el producto sólido por recristalización de isopropanol o metanol para proporcionar los productos deseados.

Ejemplo 1

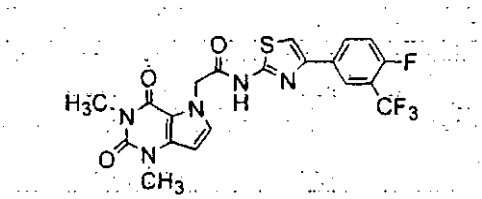
N-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (111 mg, 0,330 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 12,70 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 432,20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

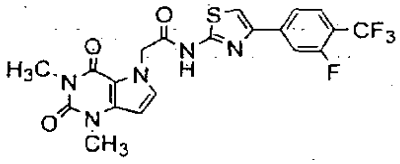
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (128 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H); 7,88 (s, 1H), 8,24-8,32 (m, 2H), 12,74 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 480,16 (M-H).

Ejemplo 3

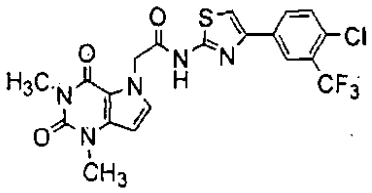
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-][3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (128 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (10 mg, 0,418 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 3H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 482,07 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

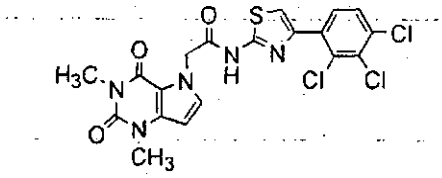
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (30 mg, 0,167 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (80 mg, 0,200 mmoles) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 38 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 8,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H). APCI-MS *(m/z)* 498,14 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

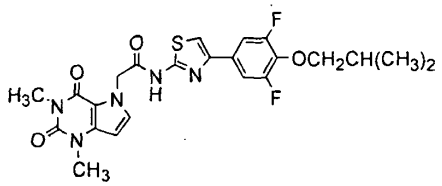
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-[4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (134 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 37 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 12,74 (a s, 1H). APCI-MS *(m/z)* 498,14 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

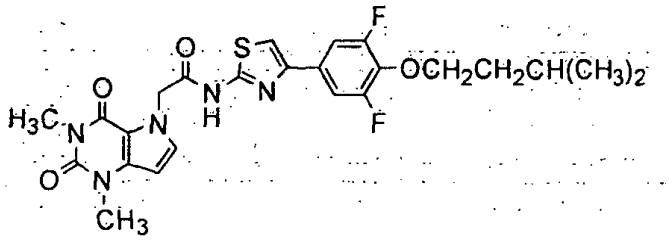
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-(2-metilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



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

Ejemplo 7

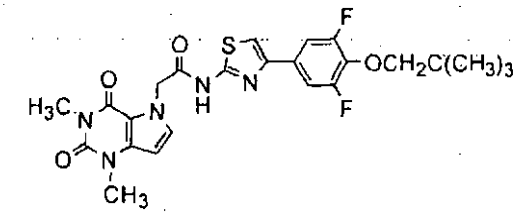
N-{4-(3,5-Difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-acetamida.



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

Ejemplo 8

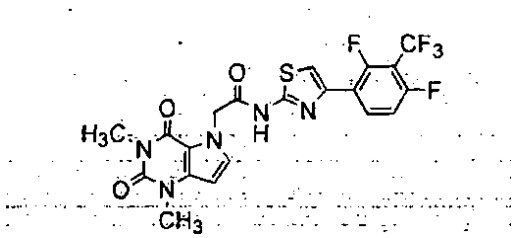
N-{[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (25 mg, 0,139 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (70 mg, 0,167 mmoles) en presencia de NaH (8 mg, 0,333 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 29 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 1,01 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 12,68 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 518,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

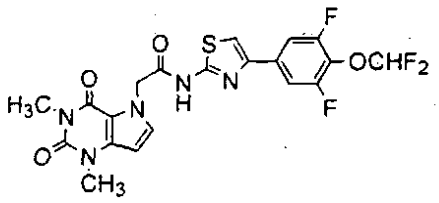
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[2,4-difluorofenil-3-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[2,4-difluorofenil-3-trifluorometil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (134 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,48-7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 12,75 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 500,02 $(M + H)^+$.

Ejemplo 10

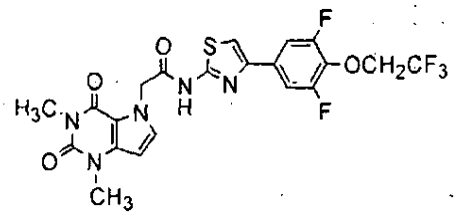
N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (45 mg, 0,251 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (125 mg, 0,313 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 72,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 12,73 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 498,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

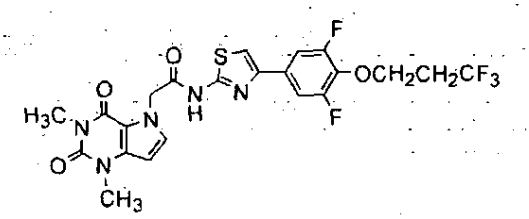
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (29 mg, 0,166 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (60 mg, 0,139 mmoles) en presencia de NaH (5,0 mg, 0,208 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,86 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,70 (a s, 1H); ESI-MS (m/z) 530,11 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

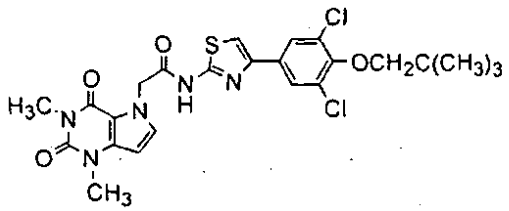
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



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

Ejemplo 13

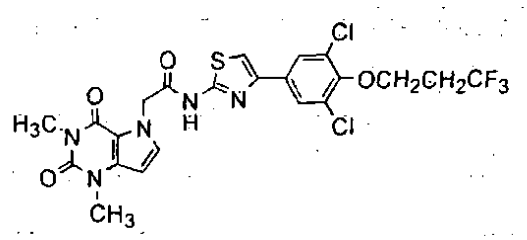
N-{4-[3,5-Dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,110 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (23 mg, 0,128 mmoles) en presencia de NaH (7 mg, 0,291 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 1,08 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,68 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 550,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

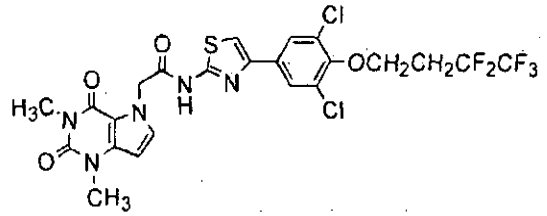
N-{4-[3,5-Dicloro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



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

Ejemplo 15

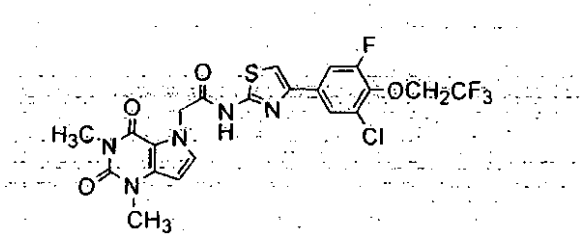
N-{4-[3,5-Dicloro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-dicloro-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (176 mg, 0,332 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 58 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 2,80-2,86 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 12,70 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 626,18 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

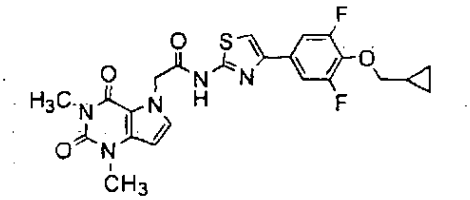
N-{4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (33 mg, 0,184 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (70 mg, 0,156 mmoles) en presencia de NaH (11 mg, 0,458 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 11 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,84 (c, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s,1H), 7,82-7,91 (m, 3H), 12,71 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 546,03 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

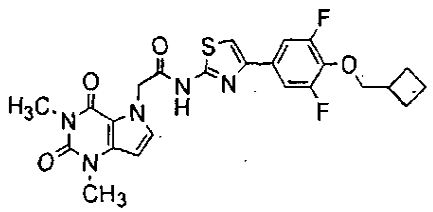
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 39 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 0,24-0,30 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,97 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 12,68 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 502,13 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

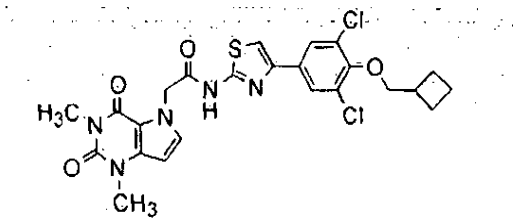
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamineto de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (139 mg, 0,334 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 44 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 1,82-1,90 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,07-4,13 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,20-6,26 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 12,67 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 516,11 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

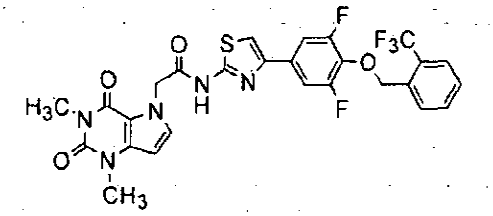
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-diclorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (45 mg, 0,251 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-diclorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,301 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 65 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 1,90-1,99 (m, 4H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,68 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 548,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

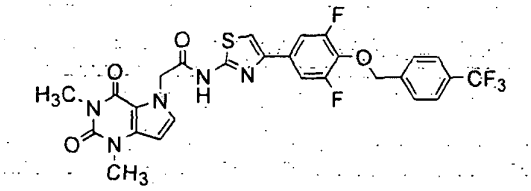
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3,5-difluoro-4-[2-(trifluorometil)benciloxi]fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-[2-(trifluorometil)benciloxi]fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (170 mg, 0,335 mmoles) en presencia de NaH (17 mg, 0,419 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 3H), 7,84-7,80 (m, 4H), 12,69 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 606,35 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

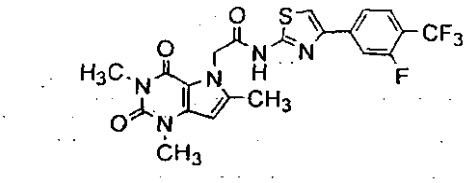
2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)benciloxi]fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (33 mg, 0,184 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)benciloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (112 mg, 0,221 mmoles) en presencia de NaH (11 mg, 0,276 mmoles) en DMF seco (3,0 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,32 (a s, 4H), 6,22 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,70-7,72 (m, 4H), 7,78-7,80 (m, 3H), 12,68 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 606,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

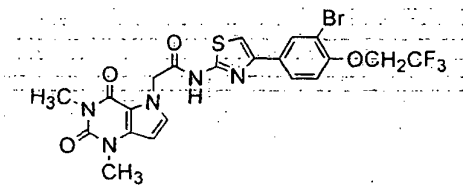
N-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (45 mg, 0,232 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-fluoro-4-trifluorometilfenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (107 mg, 0,279 mmoles) en presencia de NaH (13 mg, 0,555 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,94-8,05 (m, 3H), 12,82 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 496,23 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

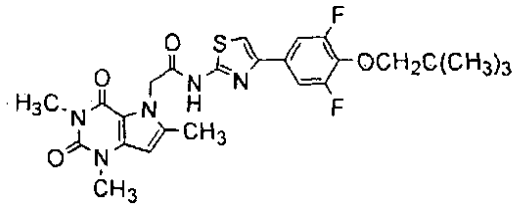
N-{4-[3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,279 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (158 mg, 0,333 mmoles) en en presencia de NaH (10 mg, 0,416 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 12,65 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 572,27 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

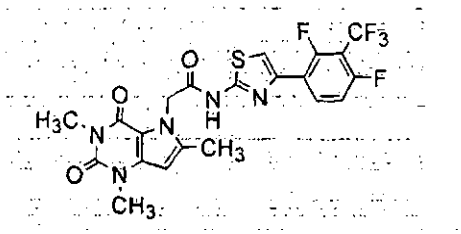
N1-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d)pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (130 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,625 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 55 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 1,01 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 532,24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

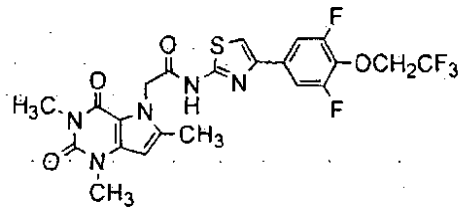
N-{4-[2,4-Difluoro-3-trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[2,4-difluoro-3-trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (124 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,625 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3,H), 3,34 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 514,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

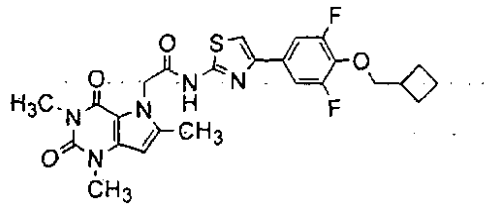
N-[4-(3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (133 mg, 0,308 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 2,26 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,80-4,90 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 12,75 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 544,55 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27

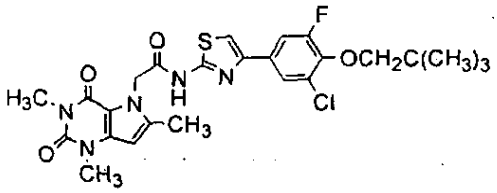
N-[4-(4-Ciclobutilmetoxi-3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-Ciclobutilmetoxi-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il-}acetamida (129 mg, 0,308 mmoles) en presencia de NaH (16 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 65 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6) 1,82-1,88 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 12,71 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 530,16 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

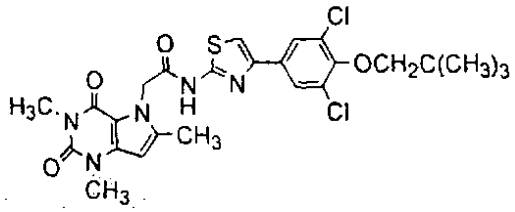
N-{4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (135 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 1,04 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,70-7,86 (m, 3H), 12,74 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS *(m/z)* 548,12 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

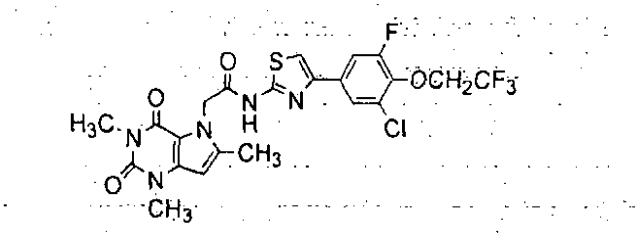
N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (140 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 70 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 1,08 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,73 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS (m/z) 564,22 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

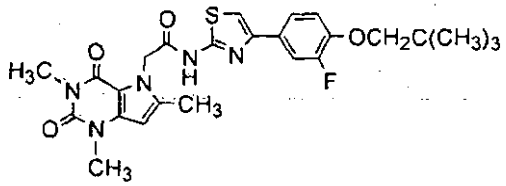
N-{4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (139 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 65 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 2,26 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,84 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 3H), 12,75 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS *(m/z)* 560,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

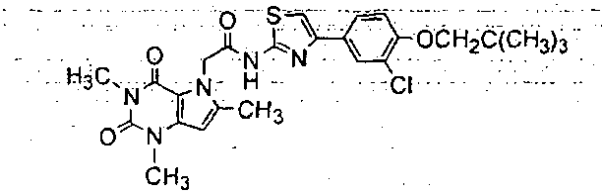
N-{4-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (124 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 55 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz) 1,06 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,22 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 12,77 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); APCI-MS *(m/z)* 514,16 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

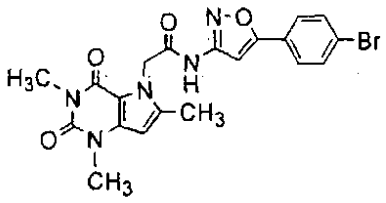
N-{4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (129 mg, 0,308 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 85 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 1,04 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 12,69 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); APCI-MS *(m/z)* 530,26 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

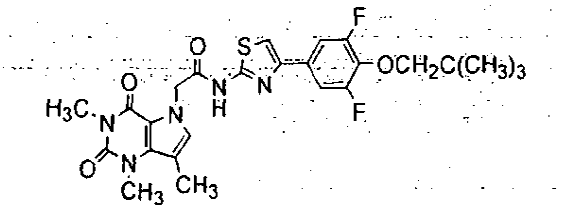
N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 2 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]acetamida (111 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 2,26 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, 7=8,7 Hz, 2H), 11,56 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS *(m/z)* 472,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

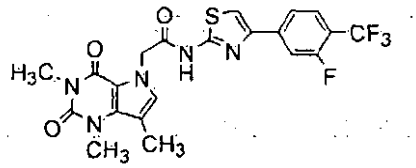
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 3 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (130 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 1,01 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,80 *(s,* 2H), 5,25 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 12,63 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS *(m/z)* 532,18 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

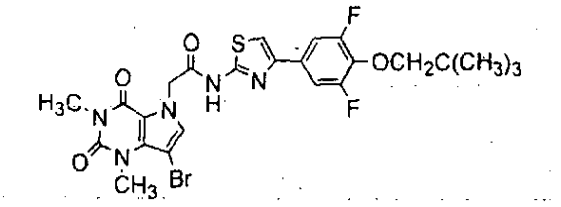
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d)pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 3 (50 mg, 0,258 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (119 mg, 0,310 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,375 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 90 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 2,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,82-8,00 (m, 4H), 12,71 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); APCI-MS *(m/z)* 494,30 $(M-H)^-$.

Ejemplo 36

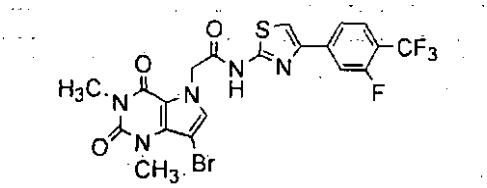
2-(7-Bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 4 (50 mg, 0,193 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-(2,2-dimeitlpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (97 mg, 0,232 mmoles) en presencia de NaH (11 mg, 0,289 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 1,01 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 12,70 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); ESI-MS *(m/z)* 594,17 $(M-H)^-$.

Ejemplo 37

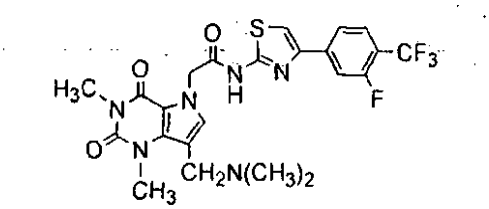
2-(7-Bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 4 (50 mg, 0,193 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (89 mg, 0,232 mmoles) en presencia de NaH (11 mg, 0,289 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 3,17 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91-8,02 (m, 3H), 12,79 (a s, 1H, intercambiable con D_2O); APCI-MS *(m/z)* 560,12 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

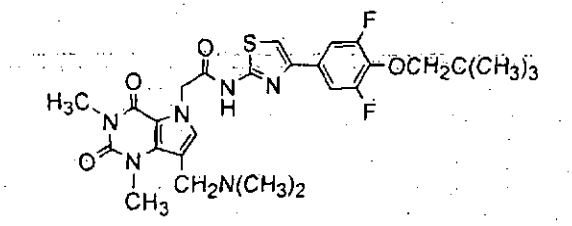
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il}acetamida



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

Ejemplo 39

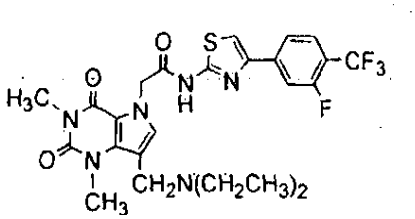
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dimetilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-5-il}acetamida.



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

Ejemplo 40

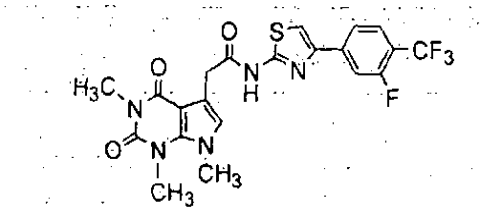
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-{7-[(dietilamino)metil]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrol[3,2-d|pirimidin-5-il}acetamida



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

Ejemplo 41

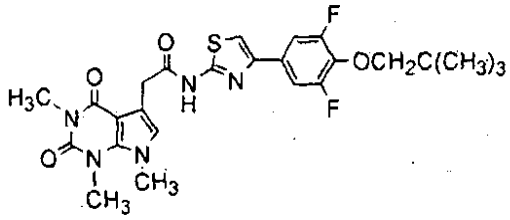
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 7 (80 mg, 0,318 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (84 mg, 0,318 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (74 mg, 0,381 mmoles), HOBt (13 mg, 0,096 mmoles) y DMAP (4 mg, 0,032 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) para proporcionar 52 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 3,24 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,82-8,02 (m, 4H), 12,62 (a s, 1H, intercambiable con *D_2O);* APCI-MS *(m/z)* 496,26 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

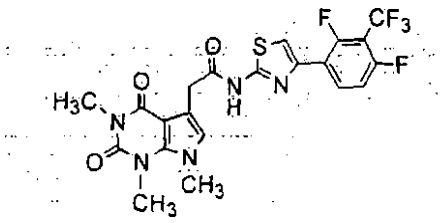
N-[4-(3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmoles) con 4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (118 mg, 0,398 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (91 mg, 0,475 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (4 mg, 0,032 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 1,01 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,93 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,64 (d, *J = 9,6* Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 12,53 (a s, 1H, intercambiable con *D_2O);* ESI-MS *(m/z)* 532,24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

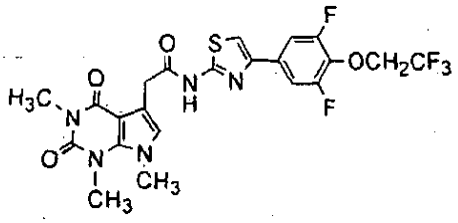
N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (111 mg, 0,398 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (111 mg, 0,398 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (91 mg, 0,475 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (4 mg, 0,032 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = *9,9* Hz, 1H), 8,32 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 12,61 (a s, 1H, intercambiable con *D_2O);* ESI-MS *(m/z)* 514,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

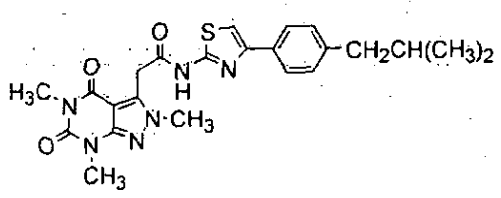
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,7-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 7 (100 mg, 0,398 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,398 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (91 mg, 0,475 mmoles), HOBt (16 mg, 0,118 mmoles) y DMAP (4 mg, 0,032 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 70 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (δ ppm, DMSO-d_6, 300 MHz): 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,94 (s, 2H), 4,85 (c, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 12,55 (a s, 1H, intercambiable con *D_2O);* ESI-MS *(m/z)* 544,11 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45

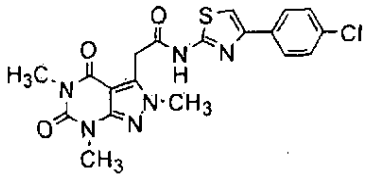
N-[4-(4-Isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmoles) con 4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (183 mg, 0,793 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (181 mg, 0,952 mmoles), HOBt (32 mg, 0,238 mmoles) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmoles) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para proporcionar 32 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 2,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4, 2H), 11,11 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z):* 513,03 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46

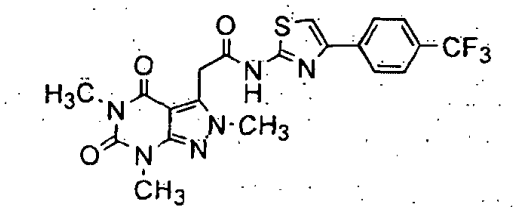
N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (208 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,16 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 12,74 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 445,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

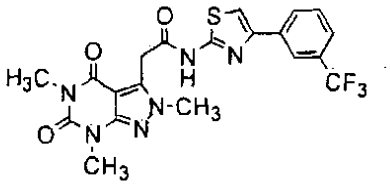
N-{4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmoles) con 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (193 mg, 0,793 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (182 mg, 0,951 mmoles), HOBt (32 mg, 0,237 mmoles) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7,9 ml) para proporcionar 13,4 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,48 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,8, 2H), 11,21 (a s, 1H); APCI-MS (m/z): 479,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48

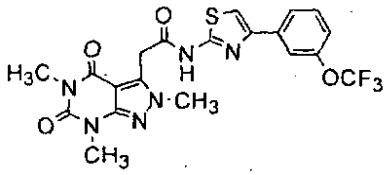
N-{4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (243 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,23-8,29 (m, 2H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

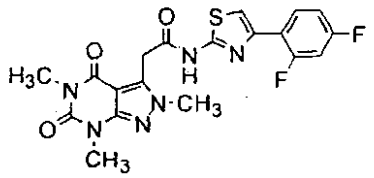
N-{4-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmoles) con 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (206 mg, 0,793 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (181 mg, 0,952 mmoles), HOBt (32 mg, 0,238 mmoles) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmoles) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para proporcionar 14 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,48 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 11,24 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z):* 495,06 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50

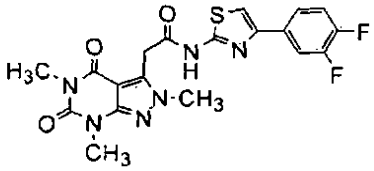
N-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,06 (c, *J* = 8,7 Hz, 1H), 12,76 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 447,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

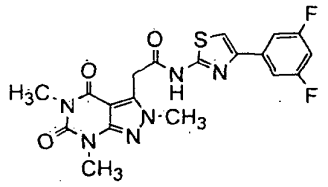
N-[4-(3,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s; 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 12,79 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 447,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52

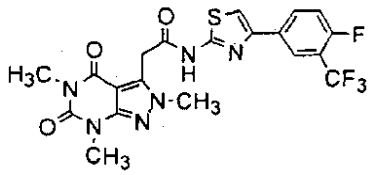
N-[4-(3,5-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (210 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 36 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 12,79 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 447,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

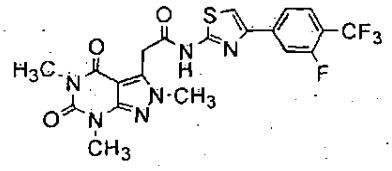
N-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 45 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,62 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 497,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

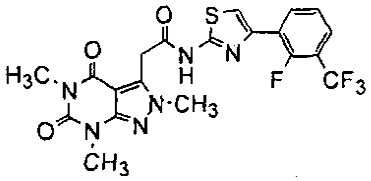
N-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (259 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2- dicloroetano (9,9 ml) para proporcionar 80 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,86-8,05 (m, 4H), 12,84 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z):* 497,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

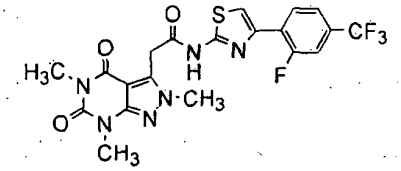
N-{4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,54 (t, 7= 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (t, J=6,9 Hz, 1H), 8,33 (t, J=7,5 Hz, 1H), 12,83 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 497,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

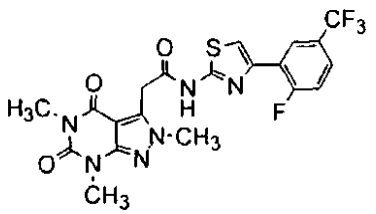
N-{4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (9,9 ml) para proporcionar 32 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,70-7,86 (m, 3H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 12,85 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 497,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

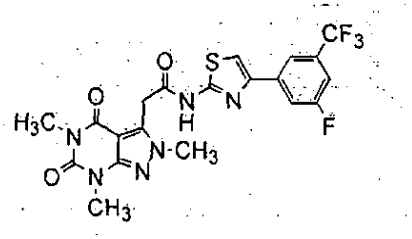
N-{4-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (260 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 80 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 12,84 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 497,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

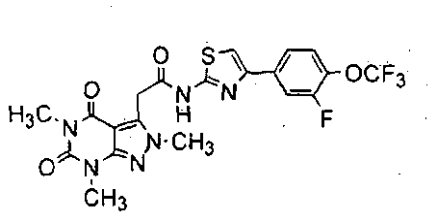
N-{4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (275 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,19 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para proporcionar 12 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,61 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 12,78 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 513,11 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

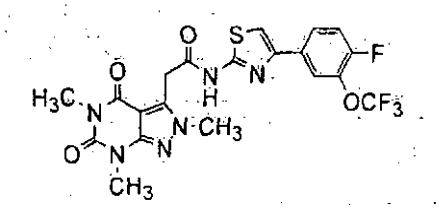
N-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (200 mg, 0,793 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (220 mg, 0,793 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (181 mg, 0,952 mmoles), HOBt (32 mg, 0,238 mmoles) y DMAP (9,6 mg, 0,079 mmoles) en 1,2 dicloroetano (8 ml) para proporcionar 16 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,49, 3,50 (2s, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 11,18 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z):* 495,06 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60

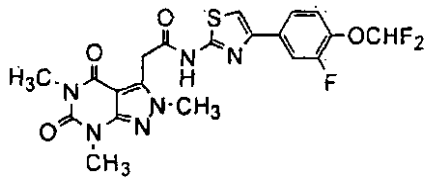
N-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (275 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 90 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H), 12,78 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 513,11 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

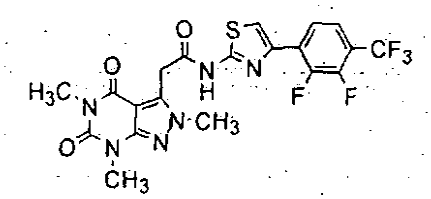
N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (258 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,29 (t, *J* = 72,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,86-7,92 (m, 1H), 12,77 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 495,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62

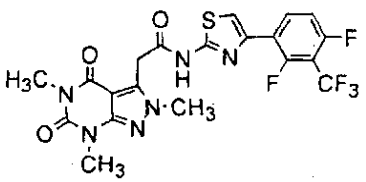
N-{4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (277 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 53 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H), 12,87 (a s, 1H); ESI-MS *(m/z)* 515,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

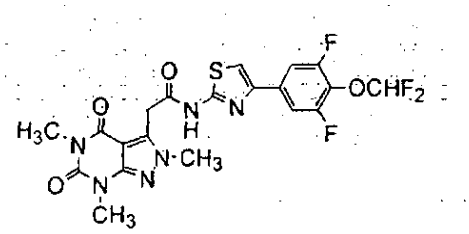
N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (279 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (9,69 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) para proporcionar 122 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMF-d_7): δ 3,22 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,43 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 515,07 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

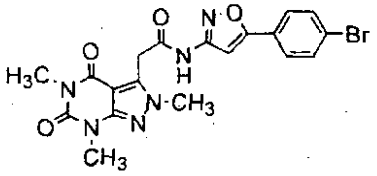
N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (273 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (9,9 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,28 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 513,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

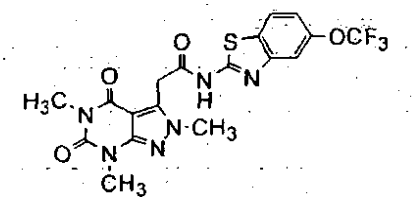
N-[5-(4-Bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 5-(4-bromofenil)isoxazol-3-amina (237 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (228 mg, 1,190 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 11,58 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 473,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

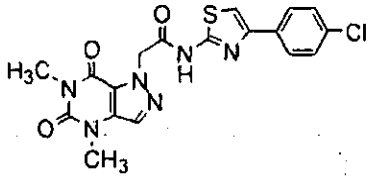
N-[5-(Trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-2-(2,5,7-trimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método B) por acoplamiento de Compuesto intermedio 8 (250 mg, 0,992 mmoles) con 5-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina (234 mg, 0,992 mmoles) en presencia de hidrocloruro de EDCI (458 mg, 2,389 mmoles), HOBt (40 mg, 0,297 mmoles) y DMAP (12,12 mg, 0,099 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) para proporcionar 200 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,44 (d, J =8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1H), 12,94 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 469,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67

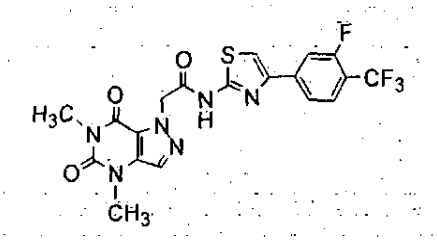
N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (150 mg, 0,823 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (328 mg, 0,988 mmoles) en presencia de NaH (50 mg, 1,235 mmoles) en DMF seco (3,0 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,22 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z):* 431,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68

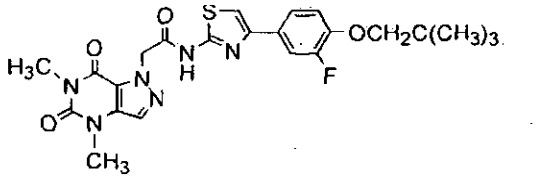
2-(4,6-Dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (62 mg, 0,344 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (110 mg, 0,287 mmoles) en presencia de NaH (17 mg, 0,430 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,84-8,02 (m, 5H), 12,85 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 481,22 $(M-H)^-$.

Ejemplo 69

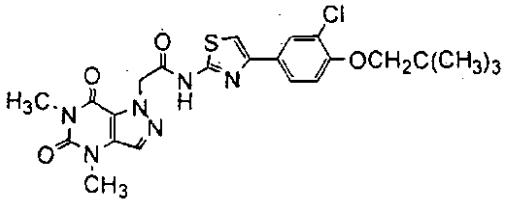
N-{4-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (107 mg, 0,277 mmoles) en presencia de NaH (17 mg, 0,415 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (s, 9H), 3,22 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 12,72 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 501,45 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

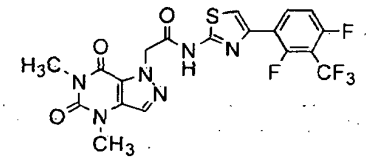
N-{4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida 167 mg, 0,399 mmoles) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (s, 9H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,72 (a s, 1H); APCI-MS (m/z) 517,17 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71

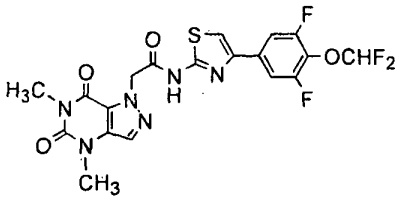
N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (100 mg, 0,600 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida 289 mg, 0,720 mmoles) en presencia de NaH (36 mg, 0,900 mmoles) en DMF seco (3,0 ml) para proporcionar 38 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,53 (t, J=9,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,30-8,38 (m, 1H), 12,84 (a s, 1H); APCI-MS (m/z) 501,24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

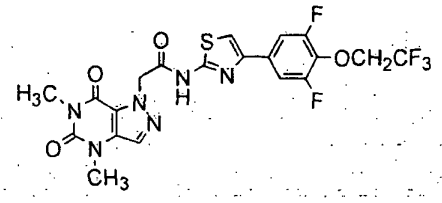
N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,331 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida 110 mg, 0,276 mmoles) en presencia de NaH (17 mg, 0,414 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,28 (t, J=72,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,82 (a s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73

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

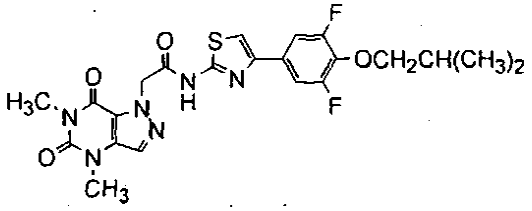


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (130 mg, 0,700 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (302 mg, 0,700 mmoles) en presencia de NaH (42 mg, 1,050 mmoles) en DMF seco (3,0 ml) para proporcionar 73 mg del producto como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,86 (c, J=9,0 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,71 (d, J=9,9 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,80 (a s, 1H); APCI-MS (m/z): 531,11 $(M+H)^+$.

Eluyendo más proporcionó 30 mg de N-[4'-(3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamida; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,86 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,85 (a s, 1 H); APCI-MS *(m/z)* 529,10 $(M-H)^-$.

Ejemplo 74

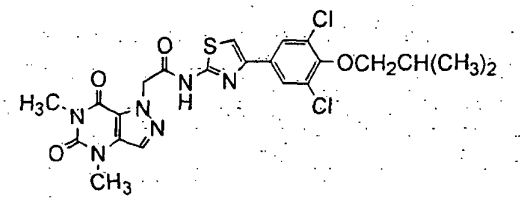
N-[4-(3,5-Difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-{4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (162 mg, 0,399 mmoles) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,98-2,04 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 505,13 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

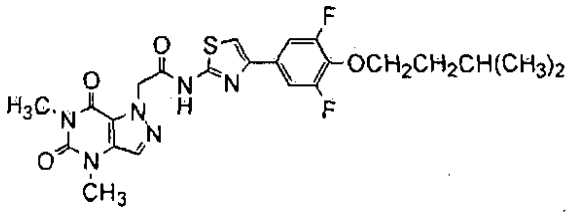
N-[4-(3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-{4-(3,5-dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}acetamida (175 mg, 0,399 mmoles) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 45 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 2,05-2,15 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 12,84 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 505,13 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

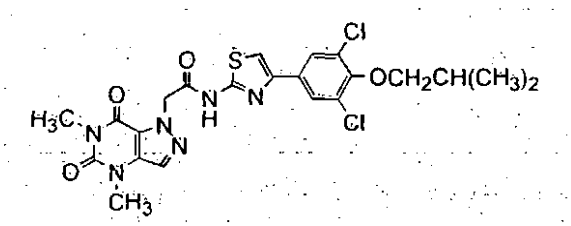
N-{4-[3,5-Difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (50 mg, 0,286 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (100 mg, 0,238 mmoles) en presencia de NaH (14 mg, 0,357 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,15 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z,* 519,18 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

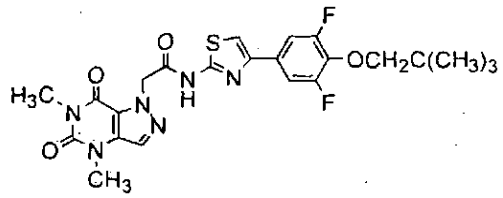
N-{4-[3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (180 mg, 0,399 mmoles) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 45 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 12,84 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 551,24 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

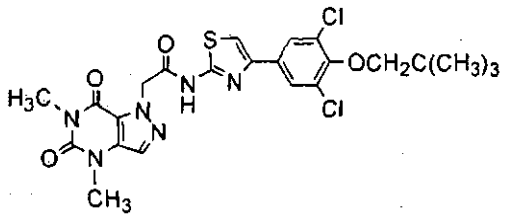
N-{4-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (150 mg, 0,800 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (400 mg, 0,96 mmoles) en presencia de NaH (48 mg, 1,20 mmoles) en DMF seco (3,0 ml) para proporcionar 52 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,78 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z):* 519,14 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

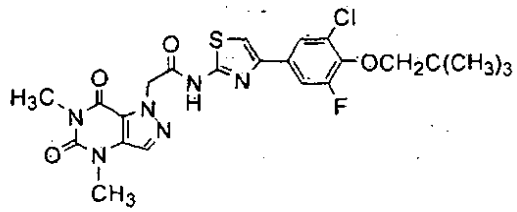
N-{4-[3,5-Dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento con Compuesto intermedio 9 (80 mg, 0,444 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (219 mg, 0,488 mmoles) en presencia de NaH (27 mg, 0,666 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 65 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (s, 9H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 551,16 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80

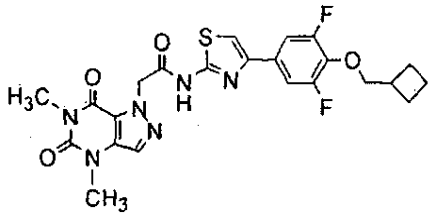
N-{4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (70 mg, 0,389 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (203 mg, 0,466 mmoles) en presencia de NaH (23 mg, 0,586 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,75-7,91 (m, 4H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 535,23 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81

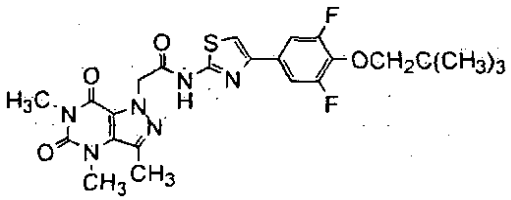
N-{4-[4-(Ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1 -il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (100 mg, 0,555 mmoles) con 2-bromo-N-{4-[4-(ciclobutilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (278 mg, 0,666 mmoles) en presencia de NaH (33 mg, 0,832 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 55 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,78-1,92 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,10 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,77 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 517,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

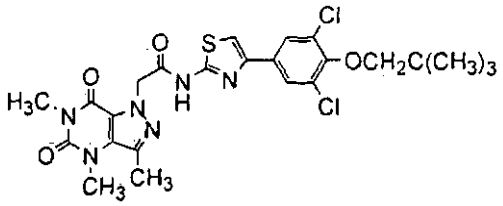
N-[4-(3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1 -il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 10 (50 mg, 0,257 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(3,5-difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (118 mg, 0,283 mmoles) en presencia de NaH (12 mg, 0,308 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 19 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 12,74 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 533,16 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

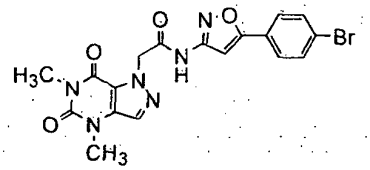
N-[4-(3,5-Dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(3,4,6-trimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 10 (50 mg, 0,257 mmoles) con 2-bromo-N-[4-(3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (127 mg, 0,283 mmoles) en presencia de NaH (15 mg, 0,385 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,74 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 565,32 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

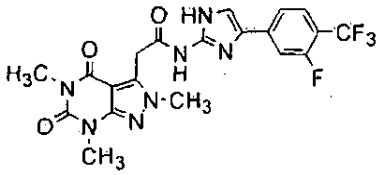
N-[5-(4-Bromofenil)isoxazol-3-il]-2-(4,6-dimetil-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-1-il)acetamida.



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento general (Método A) por acoplamiento de Compuesto intermedio 9 (60 mg, 0,333 mmoles) con 2-bromo-N-[5-(4-bromofenil)isoxazol-3-il]acetamida (144 mg, 0,399 rnmoles) en presencia de NaH (20 mg, 0,499 mmoles) en DMF seco (5,0 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H), 11,60 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z)* 459,08 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

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



A una disolución agitada de 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-amina (Compuesto intermedio 11) (104 mg, 0,428 mmoles) en tolueno seco (4 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite de parafina, (12 mg, 1,401 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió la Etapa 6 de Compuesto intermedio 8 (100 mg, 0,356 mmoles) a la mezcla de reacción anterior y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 48 h. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de columna de SiO_2 usando metanol al 2 % en cloroformo para proporcionar 23 mg del producto como sólido blanco ligeramente oscurecido; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,70-7,81 (m, 3H), 11,76 (a s, 1H), 11,94 (a s, 1H); APCI-MS *(m/z):* 480,17 $(M+H)^+$.

Actividad farmacológica

En los ejemplos ilustrativos se investiga la actividad de TRPA1 de acuerdo con un procedimiento modificado descrito en (a) Toth, A. et al., *Life Sciences,* 2.003, 73, 487-498. (b) McNamara C, R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 2.007, 104, 13.525-13.530. La investigación de los compuestos se puede llevar a cabo mediante otros métodos y procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

Investigación para antagonista de TRPA1 usando el ensayo de absorción de calcio[43]

La inhibición de la activación del receptor de TRPA1 se midió como inhibición de absorción celular inducida por isotiocianato de alilo (AITC, por sus siglas en inglés) de calcio radiactivo. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para preparar disolución patrón 10 mM y después se diluyó usando medio homogéneo con BSA al 0,1% y $CaCl_2$ 1,8 mM para obtener la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción fue 0,5% (v/v). Se cultivaron células CHO que expresan TRPA1 humano en medio DMEM F-12 con FBS al 10 %, disolución de penicilina-estreptomicina al 1%, 400 µg / ml de G-418. Se sembraron células 24 h previas al ensayo en placas de 96 pozos a fin de obtener ~ 50.000 células por pozo el día de experimento. Las células se trataron con compuestos de ensayo durante 10 min seguido por adición de AITC a una concentración final de 30 µM y 5 µCi/ml de $^{45}Ca^{2+}$ durante 3 min. Se lavaron las células y se lisaron usando tampón que contenía Tritón X-100 al 1%, desoxicolato al 0,1% y SDS al 0,1%. Se midió la radiactividad en elisado en contador Packard Top después de adición de reactivo de centelleo líquido. Se representaron gráficamente curvas de respuesta de la concentración como un % de respuesta máxima obtenida en ausencia de antagonista de ensayo. Se calculó el valor de IC_{50} de la curva de respuesta de la concentración mediante análisis de regresión no lineal usando software GraphPad PRISM.

Se ensayaron los compuestos preparados usando el procedimiento de ensayo anterior y se proporcionan los resultados obtenidos en la Tabla 3. El porcentaje de inhibición en concentraciones de 1,0 µM y 10,0 µM se proporciona en la tabla junto con detalles de IC_{50} (nM) para los ejemplos seleccionados. Los valores de IC_{50} (nM) de los compuestos se explican en la Tabla 3 en la que "A" se refiere a un valor de IC_{50} menor que 50 nM, "B" se refiere a valor de IC_{50} en el intervalo de 50,01 a 100,0 nM y "C" se refiere a valores de IC_{50} por encima de 100,0 nM.

Tabla 3: Resultados de investigación in vitro de los ejemplos 1-85.

Ejemplos	Porcentaje inhibición		Valor
	a 1,0 µM	a 10,0 µM	IC_{50} humano (intervalo)
1	23,05	21,39	-
2	35,44	79,51	-
3	94,43	98,77	A
4	34,39	89,77	-
5	55,26	82,29	-
6	42,37	52,84	-
7	35,52	37,28	-
8	91,92	100,00	A
9	60,70	91,28	-
10	91,00	95,30	B
11	96,26	98,07	A
12	97,37	95,97	A
13	86,45	98,82	B
14	92,52	92,54	A
15	76,50	92,50	B
16	94,96	97,14	A
17	33,54	49,94	-
18	38,44	38,71	-
19	72,12	76,86	-
20	22,59	67,70	-
21	11,16	16,23	-
22	81,41	99,41	A
23	87,43	92,21	B
24	93,92	99,43	A
25	68,31	94,76	-
26	95,26	98,27	A
27	87,58	99,15	A
28	99,51	99,68	A
29	95,58	97,08	A
30	93,56	100,00	A
31	87,44	95,35	B
32	92,81	96,32	A
33	0,00	28,30	-
34	88,81	97,01	C
35	64,74	96,79	-

(continuación)

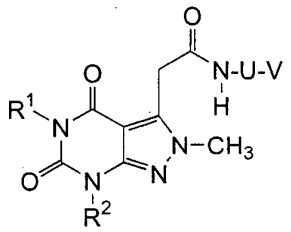
36	35,59	70,11	-
37	52,90	95,44	-
38	57,01	97,80	-
39	4,89	21,09	-
40	48,49	86,22	-
41	37,99	86,55	-
42	41,10	63,14	-
43	30,13	41,58	-
44	27,08	77,03	-
45	93,46	98,87	B
46	89,26	96,58	C
47	98,98	99,45	A
48	92,84	97,51	B
49	52,26	88,46	—
50	0,00	19,84	--
51	57,54	79,68	—
52	37,75	64,81	—
53	97,25	98,63	A
54	97,73	99,61	A
55	92,23	99,15	B
56	96,20	98,16	A
57	43,04	49,81	—
58	94,63	99,25	A
59	97,57	99,33	A
60	93,42	97,19	A
61	86,05	98,33	B
62	90,31	95,76	A
63	95,07	99,74	A
64	97,78	98,29	A
65	12,49	24,64	—
66	45,05	71,55	—
67	57,60	98,43	—
68	91,34	99,43	C
69	97,27	99,75	A
70	91,47	98,76	A
71	78,25	99,28	B
72	85,88	97,67	C
73	99,06	99,91	A

(continuación)

74	92,10	98,78	A
75	99,34	100	A
76	84,32	95,60	C
77	89,48	99,58	B
78	100	99,65	A
79	100	99,99	A
80	99,99	100	A
81	93,95	99,97	A
82	92,85	98,95	B
83	75,59	95,02	A
84	17,24	83,90	—
85	44,10	78,19	—

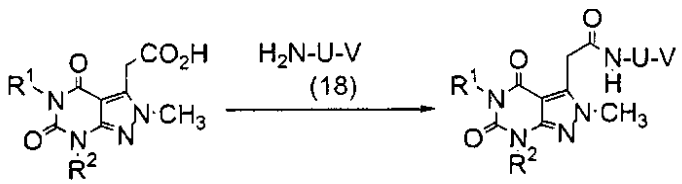
REIVINDICACIONES

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



(Id-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (35) con compuesto amino de fórmula (18)



(35) (Id-1)

en la que:

R^1 y R^2 son alquilo (C_1-C_4);

U es heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de tiazol e isoxazol y

V es arilo sustituido o no sustituido.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que alquilo (C_1-C_4) es metilo.

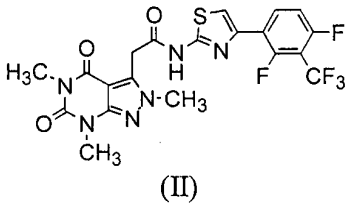
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que U es tiazol.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que V es fenilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo, haloalquilo y haloalcoxi.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que U es tiazol y V es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: flúor, cloro, isobutilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

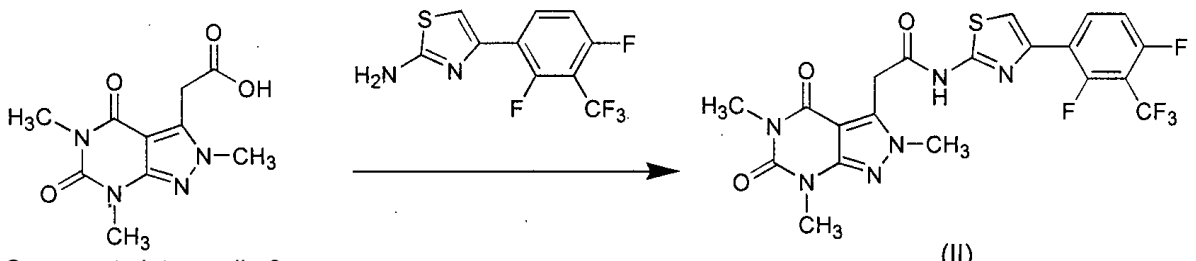
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (35) se hacer reaccionar con amina de compuesto de fórmula (18) mediante método de acoplamiento de amida clásico.

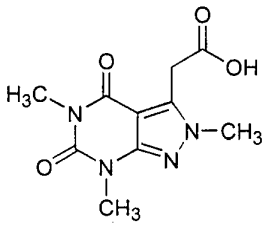
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar compuesto de fórmula (II).



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar compuesto intermedio 8 con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina



8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se hace reaccionar compuesto intermedio 8 con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina en presencia de hidrocloruro de etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hidroxibenzotriazol y 4-dimetilaminopiridina.

9. Un compuesto de fórmula: