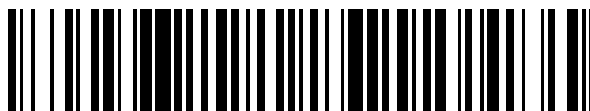


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 066**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/JP2015/066321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15186821**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15803484 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3153511**

54 Título: **Derivado de 2-acilaminotiazol para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias**

30 Prioridad:

06.06.2014 JP 2014118046

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

20.11.2019

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, TAISUKE;
KOIKE, TAKANORI;
NEGORO, KENJI;
TANAKA, HIROAKI;
MAEDA, JUN;
YOKOYAMA, KAZUHIRO y
TAKAMATSU, HAJIME**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 732 066 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de 2-acilaminotiazol para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 2-acilaminotiazol o una sal del mismo que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias relacionadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico.

10

Antecedentes de la técnica

Las funciones importantes de las vías urinarias inferiores son el almacenamiento de orina y la micción, que están regulados por una acción coordinada de la vejiga y la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de orina, el músculo liso de la vejiga se relaja y el esfínter uretral se contrae, por lo que se mantiene un estado en el que la resistencia uretral es alta y se mantiene la continencia urinaria. Por otro lado, durante la micción, el músculo liso de la vejiga se contrae, el músculo liso de la uretra se relaja y la contracción del esfínter uretral externo también se inhibe. Los ejemplos del trastorno de las vías urinarias inferiores incluyen disfunción de almacenamiento de orina tal como vejiga hiperactiva, en la cual la orina no puede retenerse durante el almacenamiento de orina, y la disfunción de la micción, en la cual la orina no puede drenarse suficientemente durante la micción debido a un aumento en la resistencia uretral o una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga. Estos dos trastornos pueden desarrollarse simultáneamente en algunos casos.

20

25

La disfunción de la micción está provocada por una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento en la resistencia uretral durante la micción, y provoca dificultad en la micción, sobrecarga durante la micción, una corriente de orina débil, la extensión del tiempo de micción, un aumento en la orina residual, una disminución en la eficacia de micción, o similares. La disminución de la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción se denomina vejiga hipoactiva, vejiga no contráctil o similar. Como factor que provoca una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción se conocen, por ejemplo, envejecimiento, diabetes mellitus, hiperplasia benigna de la próstata, enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, trastornos neurológicos por cirugía pélvica y similares (Reviews in Urology, 15: págs. 11-22 (2013)).

30

Como mecanismo para provocar la contracción de la vejiga durante la micción, se conoce la participación de la estimulación del receptor muscarínico. Es decir, durante la diuresis, el nervio pélvico, que es un nervio parasimpático que gobierna la vejiga, se excita liberando acetilcolina de las terminales nerviosas. La acetilcolina liberada se une a un receptor muscarínico presente en el músculo liso de la vejiga provocando la contracción del músculo liso de la vejiga (Journal of Pharmacological Sciences, 112: págs. 121-127 (2010)). Los receptores muscarínicos se clasifican actualmente en cinco subtipos, M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅, y se sabe que el subtipo que implica la contracción en el músculo liso de la vejiga es principalmente M₃ (Pharmacological Reviews, 50: págs. 279-290 (1998); The Journal of Neuroscience, 22: págs. 10627-10632 (2002)).

35

40

Como fármaco terapéutico para la disminución de la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, se conocen cloruro de betanecol, que es un agonista no selectivo del receptor muscarínico y bromuro de distigmina, que es un inhibidor de la colinesterasa. Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios colinérgicos, tales como diarrea, dolor abdominal y transpiración. Además, puede haber casos en los que se produzca una crisis colinérgica como efecto secundario grave, que requiere atención durante el uso (Ubretid (marca registrada), comprimido de 5 mg, prospecto, Torii Pharmaceutical Co., Ltd. y Besacholine (marca registrada) polvo al 5%, prospecto, Eisai Co., Ltd.).

45

50

Por otro lado, como causa de un aumento de la resistencia uretral, se conoce bien la disfunción de la micción asociada con hiperplasia benigna de la próstata, que se caracteriza porque la uretra está parcialmente ocluida por el agrandamiento nodular del tejido prostático. Actualmente, se ha usado un antagonista de receptor adrenérgico α_1 como fármaco terapéutico para la disfunción de la micción asociada con la hiperplasia benigna de la próstata (Pharmacology, 65: págs. 119-128 (2002)). Por otro lado, la eficacia del antagonista de receptor de adrenalina α_1 para la disfunción de la micción que no está asociada con hiperplasia benigna de la próstata no está clara, en comparación con la eficacia contra la disfunción de la micción que está asociada con la hiperplasia benigna de la próstata (Journal of Pharmacological Sciences, 112: págs. 121-127 (2010)).

55

60

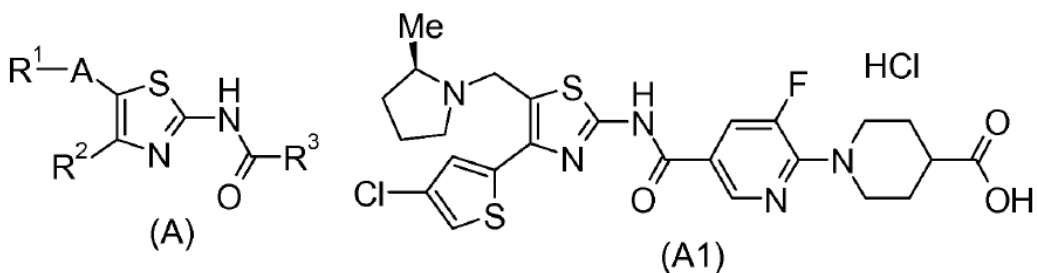
Además, para la disfunción de la micción provocada por una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento de la resistencia uretral, en algunos casos puede observarse orina residual después de la micción. El aumento de la orina residual puede provocar una disminución en la capacidad efectiva de la vejiga y, por tanto, provocar síntomas de vejiga hiperactiva tales como frecuencia urinaria o síntomas graves tales como hidronefrosis en algunos casos.

65

Ha habido una demanda de un fármaco terapéutico más eficaz para tales enfermedades de la vejiga/uretra debidas a una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento de la resistencia uretral durante la micción, o síntomas de las mismas (Reviews in Urology, 15: págs. 11-22 (2013)).

5 El documento de patente 1 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (A) que incluye un compuesto de fórmula (A1) a continuación, que se divulga en el ejemplo 315, tiene una actividad proliferativa de células Ba/F3 a través de un virus de leucemia c-mieloproliferativa humana de tipo P (c-Mpl), y tiene actividad de aumento de trombocitos.

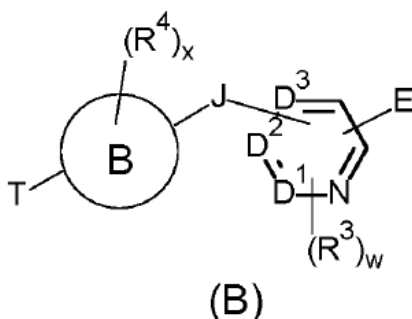
10 [Fórm. quím. 1]



15 (en la que R³ representa un heteroanillo aromático que puede estar sustituido, o similar. Para los otros símbolos, se remite a la publicación de patente).

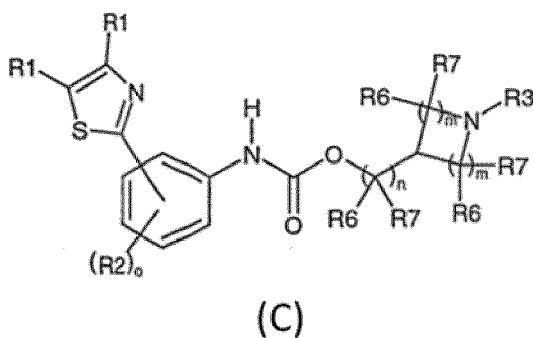
El documento de patente 2 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B) tiene una acción de activación de la ruta de AMPK.

20 [Fórm. quím. 2]



25 (en la que el anillo B representa un heteroarileno o similar, J representa -NR¹³C(O)- o similar, D¹, D² y D³ representan cada uno N, CH, o similar, E representa -NR¹R² o similar, y R¹ y R² pueden combinarse con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterocicloalquilo que puede estar sustituido. Para los otros símbolos, se remite a esta publicación).

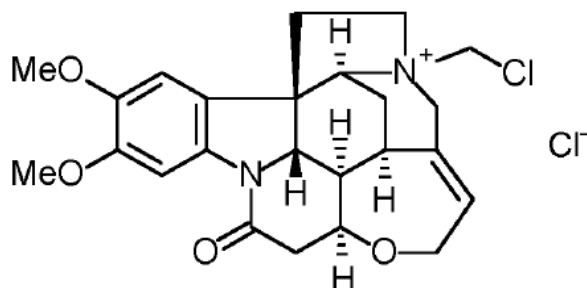
30 El documento de patente 3 divulga compuestos para tratar enfermedades mediadas por el receptor de acetilcolina muscarínico M₃ que están representados por la siguiente fórmula general (C).



(en la que preferiblemente n es 1 ó 2, m es 1 ó 2 y R¹-R³ son cada uno alquilo C₁-C₅ o similar y R³, R⁶ y R⁷ son cada uno alquilo C₁-C₄ o similar. Para los otros símbolos, se remite a esta publicación).

- 5 El documento no de patente 1 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C1) es un potenciador alostérico de un receptor M₃ muscarínico.

[Fórm. quím. 3]

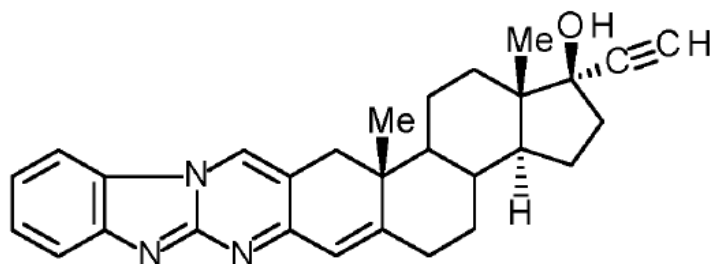


(C1)

10

El documento no de patente 2 divulga que WIN 62.577 representado por la siguiente fórmula es un antagonista de receptor NK1 de rata y, al mismo tiempo, un potenciador alostérico de un receptor muscarínico.

15 [Fórm. quím. 4]



WIN 62,577

Técnica relacionada

20

Documentos de patente

[Documento de patente 1] WO 2005/007651

25

[Documento de patente 2] WO 2012/016217

[Documento de patente 3] WO 2004/012684

30

[Documento no de patente 1] Molecular Pharmacology, 55: págs. 778-786 (1999)

[Documento no de patente 2] Molecular Pharmacology, 62: págs. 1492-1505 (2002)

Divulgación de la invención

35

Problemas que van a solucionarse mediante la invención

La presente invención proporciona un compuesto novedoso que se espera como principio activo para una composición farmacéutica, en particular, para una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el

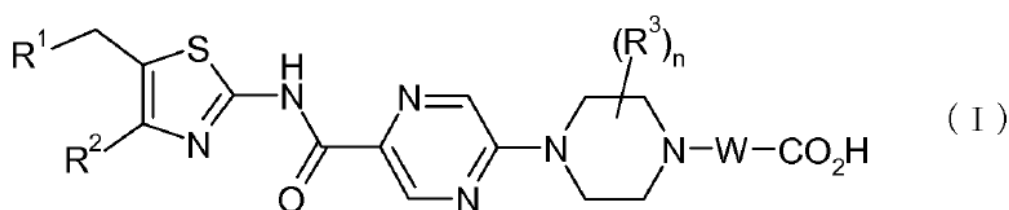
tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico, que actúa como modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico.

Medios para solucionar los problemas

5 Los presentes inventores han encontrado que un derivado de tiazol sustituido con pirazinilcarbonilamino en la posición 2 es un excelente modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico y se espera como agente para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico, completando de ese modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

15 [Fórm. quím. 5]



20 (en la que R¹ es -N(-R¹¹)(-R¹²), o amino cíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo G y oxo,

R¹¹ es alquilo C₁₋₆,

25 R¹² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes (b) a (o) del grupo G, o cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

R² es arilo, un heteroanillo aromático monocíclico o un heteroanillo aromático bicíclico que cada uno puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

30 los R³ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno alquilo C₁₋₆,

W es alquileo C₁₋₆, y

35 n es un número entero de 0 a 4), en el que el grupo G es el grupo que consiste en:

(a) alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C₁₋₆), -CN, -SO₂-(alquil C₁₋₆), y halógeno,

40 (b) -OH,

(c) -O-(alquil C₁₋₆ que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C₁₋₆), -CN, -SO₂-(alquil C₁₋₆), y halógeno),

45 (d) cicloalquilo C₃₋₈,

(e) -O-(cicloalquil C₃₋₈),

(f) halógeno,

50 (g) -CN,

(h) -SO₂-(alquil C₁₋₆),

(i) -CO₂-(alquil C₁₋₆) y -COOH,

55 (j) -CO-N(alquil C₁₋₆)₂, -CO-NH(alquil C₁₋₆) y -CONH₂,

(k) -CO-(alquil C₁₋₆),

(l) $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{alquil C}_{1-6})_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH}(\text{alquil C}_{1-6})$ y $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

(m) $-\text{N}(\text{alquil C}_{1-6})_2$, $-\text{NH}(\text{alquil C}_{1-6})$ y $-\text{NH}_2$,

5 (n) heteroanillo saturado y

(o) $-\text{O}$ -heteroanillo saturado.

10 Además, a menos que se describa específicamente lo contrario, cuando los símbolos en una fórmula en la presente memoria descriptiva también se usan en otras fórmulas, algunos símbolos indican los mismos significados.

Además, el documento de patente 1 no divulga un compuesto específico que es un compuesto de fórmula (A) en la que R^3 es pirazinilo, y tampoco divulga ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de la vejiga/uretra.

15 Además, el documento de patente 2 no divulga un compuesto específico que sea un compuesto de fórmula (B) en la que el anillo B es tiazol, y tampoco divulga ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de la vejiga/uretra. El documento de patente 3 no divulga un compuesto específico que sea un compuesto de fórmula (C) en el que el anillo de tiazol muestra el patrón de sustitución de la fórmula (I).

20 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,

25 ácido 3-[(3R)-4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]propanoico,

30 ácido [(3R)-4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]acético,

ácido 3-(4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

35 ácido 3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,

40 ácido 3-[(3R)-3-metil-4-{5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

45 ácido 3-(4-{5-[[5-[[[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico, y

50 ácido 3-[(2R)-4-[5-[[5-[[[diethylamino]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo anterior para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M_3 muscarínico. Además, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo anterior para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M_3 muscarínico, en el que la enfermedad de la vejiga/vías urinarias está asociada con disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor o vejiga neurogénica. Según la presente invención, un "sujeto" es un animal humano o no humano que necesita la prevención o el tratamiento, y en una realización, un humano que necesita la prevención o el tratamiento.

55 Efectos de la invención

60 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un modulador alostérico positivo para receptor M_3 muscarínico, y por tanto puede usarse como agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M_3 muscarínico.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

65 A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

En general, el modulador alostérico positivo es un compuesto que se une a un sitio alostérico diferente de un sitio de

unión a ligando, y tiene el efecto de aumentar la afinidad de un agonista por un receptor provocando principalmente un cambio estructural en un receptor, y cambiando por tanto el nivel de señal de la actividad agonista. En el organismo vivo, el modulador alostérico positivo no presenta un efecto agonista por sí mismo, y aumenta el efecto de un agonista endógeno. Los ejemplos de las ventajas del modulador alostérico positivo sobre los agonistas incluyen (1) evitar los efectos secundarios puesto que el modulador alostérico positivo presenta una potenciación en la estimulación del agonista endógeno de manera dependiente, (2) disponer de la posibilidad de obtener una alta selectividad de subtipo puesto que el modulador alostérico positivo se une a un sitio distinto de un sitio de unión a ligando y (3) menos probabilidad de provocar desensibilización, que puede observarse con los agonistas (Pharmacological Reviews, 63: págs. 59-126 (2011)).

En la presente memoria descriptiva, el modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico significa un compuesto que potencia un efecto por medio del receptor M₃ muscarínico de una manera dependiente de estimulación con agonista o dependiente de estimulación nerviosa. Por consiguiente, sólo durante la micción, se espera el efecto sobre la potenciación de la contracción de la vejiga y el modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico es posiblemente útil como agente para mejorar diversos síntomas asociados con disfunción de la micción. Además, mediante una acción específica de este tipo durante la micción, se espera que sea posible evitar efectos secundarios colinérgicos, que se sabe que se inducen con cloruro de betanecol y bromuro de distigmina. Además, puesto que el modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico aumenta la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, también puede esperarse un efecto en la disfunción de la micción que está provocado por un aumento de la resistencia uretral. Una disminución en la orina residual mediante tal mejora de la disfunción de la micción conduce a un aumento en la capacidad efectiva de la vejiga, y por tanto, puede esperarse que mejoren las funciones de almacenamiento de orina así como que se evite un trastorno renal. Por tanto, se espera que el modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico sea útil como agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga/vías urinarias relacionadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico. Los presentes inventores han descubierto recientemente un compuesto que actúa como modulador, completando de ese modo la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de las “enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico” incluyen disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falta de relajación de la uretra, disinergia del esfínter uretral detrusor externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia benigna de la próstata, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculo uretral, o similar, preferiblemente, disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurogénica.

El “alquilo” es alquilo lineal y alquilo ramificado. Por consiguiente, el “alquilo C₁₋₆” es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo; en una realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, cada uno de los cuales es alquilo C₁₋₄; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo e isobutilo; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

El “alquileno” es alquileno lineal o alquileno ramificado. Por consiguiente, el “alquileno C₁₋₆” es alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno o 1,1,2,2-tetrametiletileno; en una realización, alquileno C₁₋₃; en una realización, metileno o etileno; en una realización, metileno; y en otra realización, etileno.

El “halógeno-alquilo C₁₋₆” es alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un átomo de halógeno; en una realización, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno; en una realización, difluorometilo o trifluorometilo; y en una realización, trifluorometilo.

El “cicloalquilo” es un grupo cíclico hidrocarbonado saturado. Por consiguiente, el “cicloalquilo C₃₋₈” es un grupo cíclico hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 miembros de anillo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; en una realización, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es cicloalquilo C₃₋₆; y en una realización, ciclopropilo.

El “arilo” es un grupo cíclico hidrocarbonado aromático de monocíclico a tricíclico C₆₋₁₄ e incluye un grupo cíclico parcialmente hidrogenado del mismo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo; y en una realización, fenilo.

El “heteroanillo aromático monocíclico” es un grupo de heteroanillo aromático monocíclico que tiene de 5 a 7 miembros de anillo, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomo constituyente de anillo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o azepanilo; en una realización, tienilo o piridilo; y en una realización,

tienilo.

El "heteroanillo aromático bicíclico" es un grupo de heteroanillo aromático bicíclico en el que el heteroanillo aromático monocíclico se condensa con un anillo de benceno o heteroanillo aromático monocíclico e incluye un grupo de anillo parcialmente hidrogenado del mismo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridilo, tienopiridilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrofuropiridilo o dihidrotienopiridilo; y en una realización, benzotienilo.

El "heteroanillo saturado" es un grupo de anillo saturado de 3 a 8 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomo constituyente de anillo, y puede formar un puente con alquileo C_{1-6} , en el que un átomo de azufre como átomo constituyente de anillo puede estar oxidado. Los ejemplos específicos del mismo incluyen azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, aziridinilo, azetidino, piperidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, tiomorfolinilo, tiazolindinilo, isotiazolindinilo, oxazolindinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatioranilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo.

El "amino cíclico" es un grupo de 4 a 7 miembros que tiene un enlace en un átomo de nitrógeno constituyente de anillo en el heteroanillo saturado. Los ejemplos específicos del mismo incluyen aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo o 1,4-tiazepan-4-ilo; en una realización, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperazin-1-ilo; y en una realización, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo.

El "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo; en una realización, flúor, cloro o bromo; en una realización, flúor o cloro; en una realización, flúor; y en otra realización, cloro.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede estar sustituido" significa "que no está sustituido" o "que está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El sustituyente aceptable en el "amino cíclico que puede estar sustituido", el "cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido", el "arilo que puede estar sustituido", el "heteroanillo aromático monocíclico que puede estar sustituido" y el "heteroanillo aromático bicíclico que puede estar sustituido" incluyen sustituyentes en el siguiente grupo G.

Grupo G

(a) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alquil C_{1-6}) y halógeno,

(b) -OH,

(c) -O-(alquil C_{1-6} que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alquil C_{1-6}) y halógeno),

(d) cicloalquilo C_{3-8} ,

(e) -O-(cicloalquil C_{3-8}),

(f) halógeno,

(g) -CN,

(h) -SO₂-(alquil C_{1-6}),

(i) -CO₂-(alquil C_{1-6}) y -COOH,

(j) -CO-N(alquil C_{1-6})₂, -CO-NH(alquil C_{1-6}) y -CONH₂,

(k) -CO-(alquil C_{1-6}),

(l) -SO₂-N(alquil C_{1-6})₂, -SO₂-NH(alquil C_{1-6}) y -SO₂NH₂,

(m) -N(alquil C_{1-6})₂, -NH(alquil C_{1-6}) y -NH₂,

(n) un heteroanillo saturado y

(o) -O-heteroanillo saturado.

El sustituyente en el "amino cíclico que puede estar sustituido" incluye además oxo (=O).

5 Además, los sustituyentes en el "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" son los sustituyentes descritos en (b) a (o) del grupo G anterior.

10 Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el "amino cíclico que puede estar sustituido" en R¹ incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (c), (f) y (g) del grupo G anterior; en una realización, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C₁₋₆), -CN, -SO₂-(alquil C₁₋₆) y halógeno; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y halógeno-alquilo C₁₋₆; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

15 Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en R¹² incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (b) a (g) y (n) del grupo G anterior; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈, -O-(alquil C₁₋₆), -O-(cicloalquil C₃₋₈), halógeno, -CN y amino cíclico; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₈ y -O-(alquil C₁₋₆); y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo y metoxilo.

20 Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el "cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido" en R¹² incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (c), (f) y (g) del grupo G anterior; y en una realización, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -O-(alquil C₁₋₆).

25 Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el "arilo que puede estar sustituido" en R² incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (d), (f), (g) y (n) del grupo G anterior; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), -O-(halógeno-alquil C₁₋₆), halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ y -CN; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo y flúor.

30 Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el "heteroanillo aromático monocíclico que puede estar sustituido" y "heteroanillo aromático bicíclico que puede estar sustituido" en R² incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (d), (f), (g) y (n) del grupo G anterior; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), -O-(halógeno-alquil C₁₋₆), halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ y -CN; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ y halógeno; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆) y halógeno; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, metoxilo y cloro.

40 Una realización del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se muestra a continuación.

(1-1)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

45 R¹ es

i. amino cíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo G y oxo, o

50 ii. -N(R¹¹)(-R¹²),

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, y

55 R¹² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes descritos en (b) a (o) del Grupo G, o cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G.

(1-2)

60 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R¹ es

65 i. amino cíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo G y oxo, o

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} es alquilo C_{1-6} , y

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes descritos en (b) a (g), y (n) del grupo G.

(1-3)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^1 es

i. pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en el que pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo están cada uno sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno-alquilo C_{1-6} , o

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$, en el que

R^{11} es alquilo C_{1-6} , y

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} y $-O$ -(alquil C_{1-6}).

(1-4)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^1 es amino cíclico sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno-alquilo C_{1-6} .

(1-5)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en el que el pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo G.

(1-6)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en el que pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo están cada uno sustituidos con de 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno-alquilo C_{1-6} .

(1-7)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^1 es pirrolidin-1-ilo sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo y etilo.

(1-8)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} es alquilo C_{1-6} , y

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} y $-O$ -(alquil C_{1-6}).

(1-9)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} es metilo, etilo o isopropilo, y

R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo o metoxietilo.

(2-1)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

5 R^2 es

i. arilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

10 ii. heteroanillo aromático monocíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G, o

iii. heteroanillo aromático bicíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G.

(2-2)

15

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^2 es

20 i. fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

ii. tienilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo G

25 iii. piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo G, o

iv. benzotienilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G.

(2-3)

30 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^2 es

35 i. fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), -O-(halógeno-alquil C_{1-6}), halógeno, cicloalquilo C_{3-8} y -CN,

ii. tienilo que puede estar cada uno sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-8} y halógeno,

40 iii. piridilo que puede estar cada uno sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-8} y halógeno, o

iv. benzotienilo.

45 (2-4)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R^2 es

50

i. fenilo disustituido con trifluorometilo y fluoro,

ii. tienilo monosustituido con trifluorometilo o cloro, o

55 iii. piridilo disustituido con trifluorometilo y metoxilo.

(2-5)

60 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^2 es un heteroanillo aromático monocíclico que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-8} y halógeno.

(2-6)

65 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R² es

i. tienilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ y halógeno, o

5 ii. piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ y halógeno.

(2-7)

10 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es tienilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y halógeno.

(2-8)

15 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es tienilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno.

(2-9)

20 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es tienilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en trifluorometilo y cloro.

(2-10)

25 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es tienilo monosustituido con trifluorometilo o cloro.

(2-11)

30 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y -O-(alquil C₁₋₆).

(2-12)

35 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R² es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-(alquil C₁₋₆), -O-(halógeno-alquil C₁₋₆), halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ y -CN.

(2-13)

40 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R² es fenilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno.

(2-14)

45 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

R² es

50 i. tienilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno, o

ii. fenilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno.

55 (3-1)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que los R³ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno alquilo C₁₋₆.

60 (3-2)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R³ es metilo.

65 (4-1)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que W es alquileo C₁₋₆.

(4-2)

5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que W es alquileo C₁₋₃.

(4-3)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que W es metileno o etileno.

10

(4-4)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que W es metileno.

15

(4-5)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que W es etileno.

(5-1)

20

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que n es un número entero de 0 a 4.

(5-2)

25

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que n es un número entero de 0 a 2.

(5-3)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que n es 0 ó 1.

30

(6) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es una combinación de dos cualesquiera o más de los grupos, que no son contradictorios entre sí, entre algunas realizaciones de cada grupo descrito en (1-1) a (5-3) anteriormente. Los ejemplos de los mismos incluyen los compuestos o sales de los mismos mostrados a continuación.

35

(6-1)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

40

R¹ es tal como se describió en (1-2) anteriormente,

R² es tal como se describió en (2-2) anteriormente,

R³ es tal como se describió en (3-1) anteriormente,

45

W es tal como se describió en (4-1) anteriormente, y

n es tal como se describió en (5-1) anteriormente.

50

(6-2)

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (6-1) anteriormente, en el que

R¹ es tal como se describió en (1-3) anteriormente,

55

R² es tal como se describió en (2-3) anteriormente,

W es tal como se describió en (4-2) anteriormente, y

60

n es tal como se describió en (5-3) anteriormente.

(6-3)

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (6-2) anteriormente, en el que

65

R² es tal como se describió en (2-4) anteriormente, y

W es tal como se describió en (4-3) anteriormente.

(6-4)

5

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (6-2) anteriormente, en el que

R¹ es tal como se describió en (1-6) anteriormente,

10

R² es tal como se describió en (2-14) anteriormente, y

W es tal como se describió en (4-3) anteriormente.

15

Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

ácido 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,

20

ácido 3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]propanoico,

25

ácido [(3R)-4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]acético,

ácido 3-(4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanoico,

30

ácido 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,

ácido 3-[(3R)-3-metil-4-{5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

35

ácido 3-(4-{5-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanoico, y

40

ácido 3-[(2R)-4-[5-[(5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.

En otra realización, los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

45

ácido 3-[(3S)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico,

ácido 3-(4-{5-[(4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanoico,

50

ácido 3-[4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

ácido [(3R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acético,

55

ácido 3-[4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

60

ácido 3-(4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(isobutil(metil)amino)metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico,

ácido 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,

65

ácido 3-(4-{5-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluorometil)-tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanoico,

ácido $\{(3R)-4-[5-((5-((diethylamino)metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acético$, y

5 ácido $(4-\{5-[(5-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il)acético$.

Con respecto al compuesto de fórmula (I), pueden existir tautómeros o isómeros geométricos de los mismos, dependiendo de las clases de los sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) puede describirse en solo una forma de isómeros en algunos casos, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías en algunos casos, y correspondientemente, pueden existir los isómeros ópticos de los mismos. La presente invención incluye la forma aislada del isómero óptico del compuesto de fórmula (I) o una mezcla del mismo.

Además, se describe también un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar, mediante solvólisis o en una condición fisiológica. Los ejemplos de los grupos que forman el profármaco incluyen aquellos tal como se describen en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) o "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y los compuestos de fórmula (I) pueden formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo de los tipos de los sustituyentes en algunos casos. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con aniones metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, y con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina, sales con diversos aminoácidos tales como acetil-leucina, lisina y ornitina, o derivados de aminoácidos, sales de amonio, y otros.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias polimorfas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye los compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

40 (Procedimiento de producción)

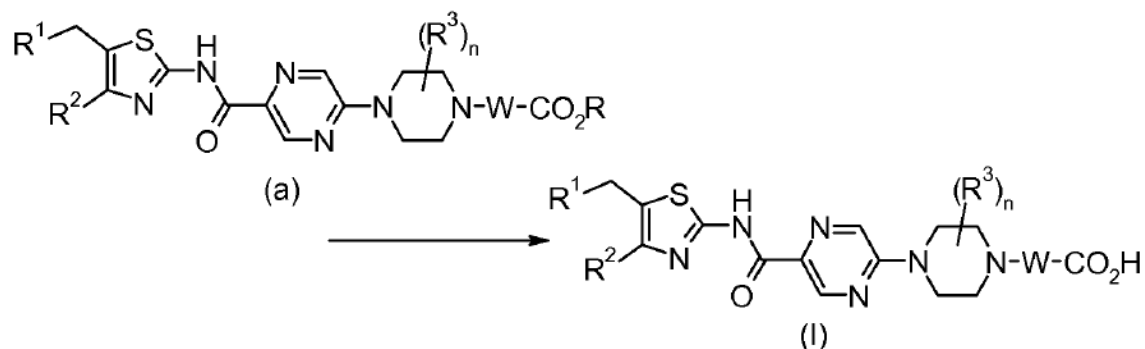
El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos, usando las características basadas en sus estructuras básicas o los tipos de los sustituyentes. En este momento, dependiendo de los tipos de los grupos funcionales, en algunos casos es eficaz desde el punto de vista de las técnicas de preparación proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que es capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional), durante las etapas desde materiales de partida hasta productos intermedios. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", editado por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y similares, que pueden seleccionarse y usarse apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción. En estos métodos, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción, y luego, si se desea, eliminando el grupo protector.

Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico durante las etapas desde materiales de partida hasta productos intermedios, de la misma manera que para los grupos protectores anteriores, o llevando a cabo adicionalmente la reacción usando el compuesto de fórmula (I) obtenido. La reacción puede llevarse a cabo aplicando un método conocido por un experto en la técnica, tal como esterificación, amidación y deshidratación comunes.

A continuación en el presente documento, se describirán métodos de preparación típicos del compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (a) que es el compuesto de partida. Cada uno de los procedimientos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a los documentos adjuntos a la descripción en el presente documento. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

65 (Procedimiento de producción 1)

[Fórm. quím. 6]



5 (en la que, R representa alquilo C₁₋₆, que se aplicará a continuación en el presente documento).

Esta reacción es un método para producir un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de la presente invención, desprotegiendo un compuesto de fórmula (a).

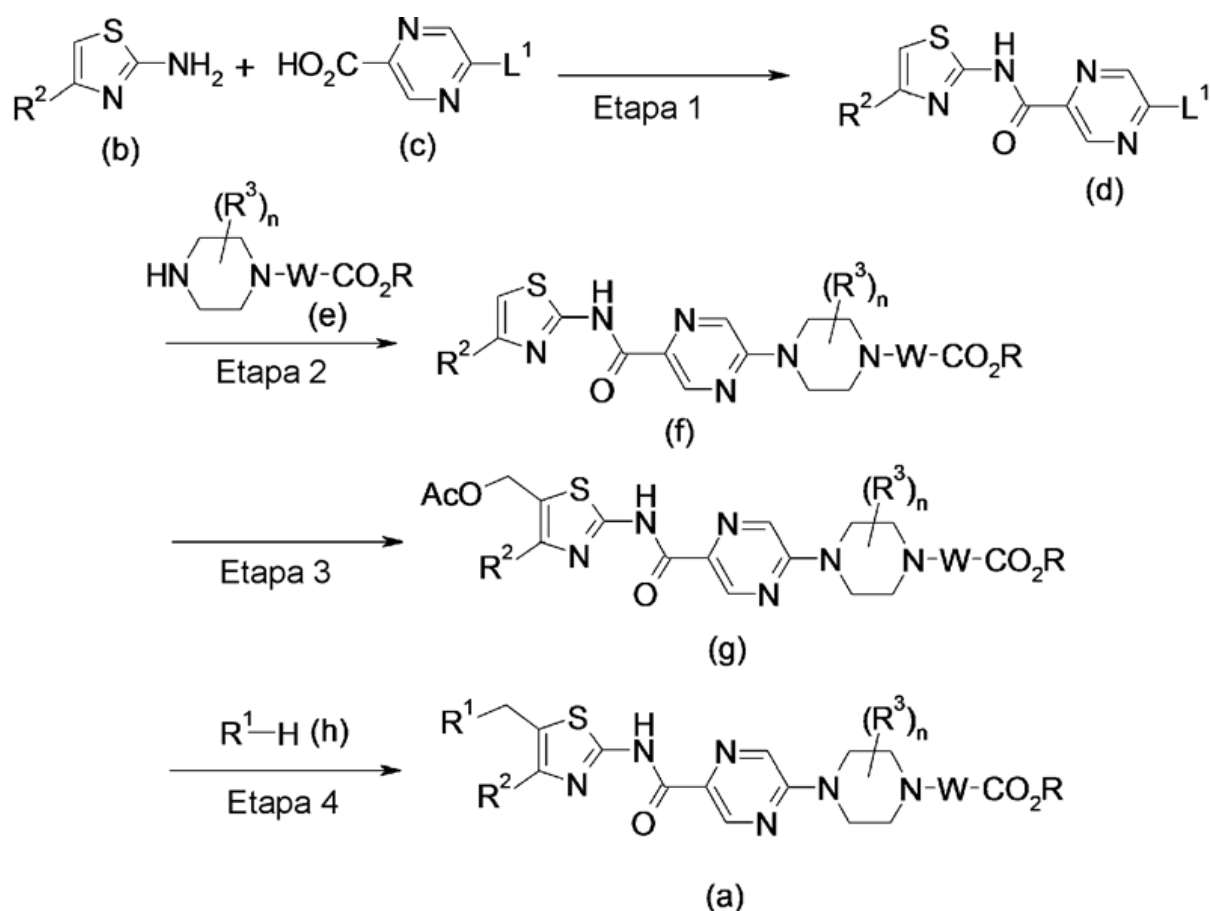
10 Esta reacción se lleva a cabo usando el compuesto de fórmula (a) y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y calentamiento hasta reflujo, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o sin un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol y similares, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares. Además, hay algunos casos en los que un disolvente mixto del disolvente y agua es altamente adecuado para la reacción. Los ejemplos del reactivo de desprotección no están particularmente limitados, pero incluyen bases tales como una disolución acuosa de hidróxido de sodio, una disolución acuosa de hidróxido de potasio y similares, y ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares.

15

20

(Procedimiento de producción 2)

[Fórm. quím. 7]



(en la que, L^1 representa un grupo saliente, que se aplicará a continuación en el presente documento).

- 5 Este procedimiento de producción es un método para producir el compuesto de fórmula (a) que es un material de partida del compuesto de fórmula (I). En este caso, los ejemplos de L^1 incluyen cloro y similares.

(Etapa 1)

- 10 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (d) sometiendo un compuesto de fórmula (b) y un compuesto de fórmula (c) a una reacción de amidación.

La reacción se lleva a cabo usando la fórmula (b) y el compuesto de fórmula (c) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y bajo calentamiento, preferiblemente a de -20°C a 60°C , habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetil éter y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del reactivo de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o un clorhidrato del mismo, diclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonyldiimidazol, azida difenilfosfórica, oxiclورو de fósforo, hexafluorofosfato de N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi](morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetanaminio (COMU), y similares, pero no se limitan a los mismos. Puede ser preferible en algunos casos para la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol), y puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

- 30 Además, también puede usarse un método en el que el ácido carboxílico (c) se convierte en un derivado de reactivo del mismo, y luego el derivado de reactivo se hace reaccionar con la amina (b). Los ejemplos del derivado de reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o similar, anhídridos de ácido mixtos obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos mediante condensación

con 1-hidroxibenzotriazol o similar. La reacción de estos derivados de reactivo y el compuesto (b) puede llevarse a cabo en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y bajo calentamiento, preferiblemente a de -20°C a 60°C, en un disolvente que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

5 [Bibliografía]

“Organic Functional Group Preparations” escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

10 “Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen).

15 (Etapa 2)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (d) con un compuesto de fórmula (e).

20 Esta reacción se lleva a cabo usando la fórmula (d) y el compuesto de fórmula (e) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y bajo calentamiento hasta reflujo, preferiblemente a de 0°C a 80°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o sin un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 25 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

30 [Bibliografía]

“Organic Functional Group Preparations” escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

35 “Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

40 (Etapa 3)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (g) introduciendo un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol en el compuesto de fórmula (f). El compuesto de fórmula (f) se hace reaccionar con una disolución acuosa de formaldehído o paraformaldehído en presencia de un disolvente de ácido acético, lo que puede llevarse a cabo en la condición de temperatura que oscila entre temperatura ambiente y bajo calentamiento hasta reflujo. Además, la reacción también puede llevarse a cabo añadiendo ácido acético a un disolvente que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares, en lugar del disolvente de ácido acético. Además, la reacción también puede llevarse a cabo añadiendo adicionalmente anhídrido acético.

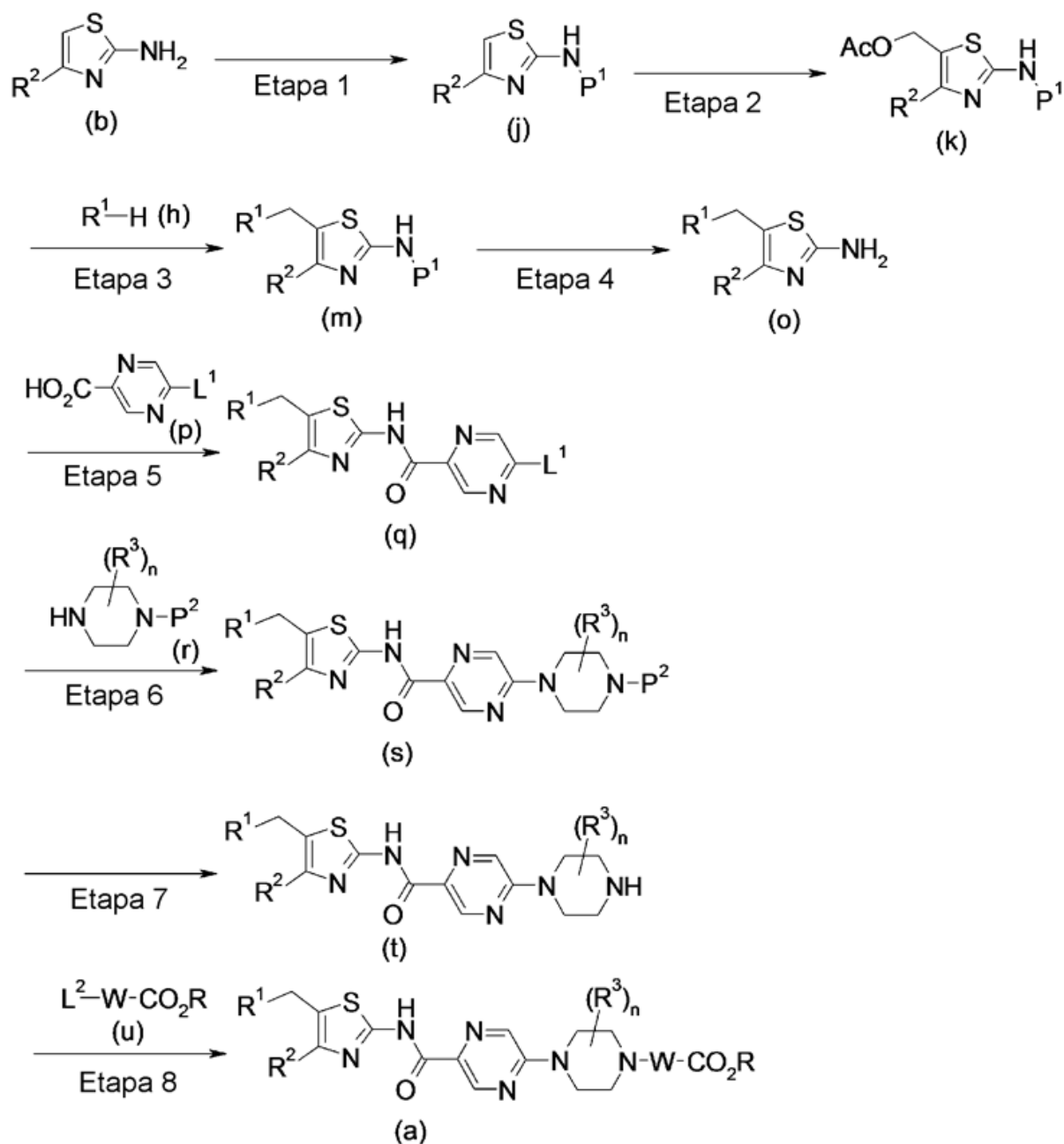
50 (Etapa 4)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (g) con un compuesto de fórmula (h) bajo una condición básica. La presente reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (g) con el compuesto de fórmula (h) en presencia de una base orgánica tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente orgánico que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y similares. Además, el compuesto de fórmula (h) puede usarse también en una cantidad en exceso en lugar de la base orgánica. La reacción puede llevarse a cabo en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y a temperatura ambiente; entre a temperatura ambiente y bajo calentamiento; o entre una temperatura ambiente y bajo reflujo.

Además, el compuesto de fórmula (a) puede obtenerse directamente mientras que no se aísla el compuesto de fórmula (g) añadiendo el compuesto de fórmula (h) en la mezcla de reacción de la etapa 3.

65 (Procedimiento de producción 3)

[Fórm. quím. 8]



5 (en la que, P^1 y P^2 representan cada uno un grupo protector, y L^2 representa un grupo saliente).

Este procedimiento de producción es otro método de preparación para el compuesto de fórmula (a), que es un material de partida del compuesto de fórmula (l). En este caso, como grupos protectores representados por P^1 y P^2 , pueden usarse los grupos de grupos amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, y similares. Los ejemplos del P^1 incluyen acetilo, trifluoroacetilo y similares, los ejemplos de P^2 incluyen t-butoxicarbonilo y similares, y los ejemplos de L^2 incluyen bromo y similares.

(Etapa 1)

15 Esta etapa es una etapa de protección del grupo amino del compuesto (b). En este caso, la presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Etapa 2)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (k) introduciendo un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol en un compuesto de fórmula (j). Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 3 del procedimiento de producción 2.

5 (Etapa 3)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (m) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (h) y un compuesto de fórmula (k) en una condición básica. Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 4 del procedimiento de producción 2.

10 (Etapa 4)

Esta etapa es una etapa de desprotección de un grupo protector P¹ de un grupo amino del compuesto (m). En este caso, la presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4^a edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

15 (Etapa 5)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (q) sometiendo un compuesto de fórmula (o) y un compuesto de fórmula (p) a una reacción de amidación. Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 1 del procedimiento de producción 2.

20 (Etapa 6)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (s) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (q) con un compuesto de fórmula (r). Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 2 del procedimiento de producción 2.

25 (Etapa 7)

Esta etapa es una etapa de desprotección de un grupo protector P² de un compuesto de fórmula (s).

Esta etapa puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4^a edición, John Wiley & Sons Inc., 2006".

30 (Etapa 8)

Esta etapa es una etapa de obtención del compuesto de fórmula (a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (t) y un compuesto de fórmula (u). La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto (t) y el compuesto (u) en cantidades equivalentes, o cual quiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila entre bajo enfriamiento y bajo calentamiento hasta reflujo, preferiblemente a de 0°C a 100°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, o sin un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

35 (Etapa 8)

[Bibliografía]

"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2^a edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Courses in Experimental Chemistry (5^a edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

60

El compuesto de fórmula (l) se aísla y se purifica como compuesto libre, o una sal, un hidrato, un solvato o sustancia polimorfa cristalina del mismo. La sal del compuesto de fórmula (l) también puede prepararse mediante un método convencional.

65 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, cristalización fraccionada y diversos tipos de cromatografía fraccionada.

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado, o separarse mediante separación usando diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de métodos de resolución óptica generales de compuestos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada introduciendo el compuesto en una sal diastereomérica con un ácido o base ópticamente activo; cromatografía usando una columna quirál o similar; y otros), o pueden prepararse también a partir del compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se confirmó mediante la siguiente prueba.

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad del modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico

a) Construcción del vector que expresa el receptor M₃ muscarínico humano

Se introdujo un gen de receptor M₃ muscarínico humano (n.º de registro de GenBank: NM_000740.2) en un vector de expresión pcDNA3.1™ (Life Technologies).

b) Construcción de células que expresan de manera estable receptor M₃ muscarínico humano

Se introdujo un vector que expresa un receptor M₃ muscarínico humano en una célula CHO-K1 (n.º de la ATCC: CCL-61). La introducción se realizó según las instrucciones adjuntas, usando un reactivo de transfección, Reactivo Lipofectoamine (marca comercial registrada) 2000 (Life Technologies). Las células se incubaron en un medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa (α -MEM) que incluía glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10% y Geneticin (marca comercial registrada) (Life Technologies) 2,0 mg/ml durante 4 semanas para adquirir un clon resistente a fármaco.

c) Medición de la concentración de Ca²⁺ intracelular

Las células obtenidas en b) anteriormente se suspendieron en un α -MEM que incluía glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10% y geneticin (marca comercial registrada) 0,2 mg/ml hasta la cantidad de 1,2 a 1,5 x 10⁴ células/pocillo el día antes del experimento, se dispensaron en una placa de 384 pocillos (modelo n.º 355962, BD Biosciences), y se incubaron durante la noche a 37°C y el 5% de CO₂. El medio se reemplazó con un tampón de carga (un tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS), BSA 1 g/l, HEPES 20 mM (pH 7,5) y probenecid 2,5 mM), que incluía Fluo 4-AM 3,1 μ M (Dojindo Laboratories)) y se incubaron durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se lavaron las células con un lavador de placas ELx405™ (BIO-TEK Instrument, Inc.) establecido con el tampón de ensayo, y se dispusieron en un sistema de medición de la concentración de Ca²⁺ intracelular (FLIPR^{tetra} (marca comercial registrada), Molecular Device Co.). Las sustancias de prueba (concentración final de 1 μ M o 10 μ M) y carbacol (Sigma, concentración final de 0,0024 nM a 10 μ M) que se habían disuelto en el tampón de ensayo de antemano se establecieron en un FLIPR^{tetra} (marca comercial registrada). Se añadieron las sustancias de prueba a las células en el dispositivo y después de aproximadamente 5 minutos se añadió carbacol a las células. Se midió la tasa de aumento de la concentración de Ca²⁺ intracelular mediante carbacol (longitud de onda de excitación de 470 nm a 495 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 515 nm a 575 nm).

Para la actividad del modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico, se usó como índice un desplazamiento hacia un lado de menor concentración de una curva de respuesta a la concentración de carbacol por la sustancia de prueba. Es decir, se tomó un valor mínimo en la respuesta de carbacol como 0%; se tomó un valor máximo en la respuesta de carbacol como el 100% de la curva de concentración-respuesta de carbacol; la concentración de carbacol que presentaba una respuesta del 50% se calculó como valor de CE₅₀, usando un método de regresión no lineal modelo Sigmoid-Emax y, por tanto, se determinó la actividad del modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico dividiendo el valor de CE₅₀ del carbacol en ausencia de la sustancia de prueba entre el valor de CE₅₀ del carbacol en presencia de la sustancia de prueba. Por ejemplo, cuando el valor de CE₅₀ del carbacol en ausencia de la sustancia de prueba fue de 0,1 μ M y el valor de CE₅₀ del carbacol en presencia de la sustancia de prueba fue de 0,01 μ M, el valor de la actividad del modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico llega a ser de 10, lo que muestra que la sustancia de prueba provoca un desplazamiento de 10 veces en el valor de CE₅₀ hacia el lado de concentración baja. En las tablas a continuación, las columnas de 10 μ M (desplazamiento en veces) muestran los valores en un caso en el que la sustancia de prueba se añade a una concentración final de 10 μ M y las columnas de 1 μ M (cambio en veces) muestran los valores en un caso en el que la sustancia de prueba se añade a una concentración final de 1 μ M.

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la actividad proliferativa de células Ba/F3 con c-Mpl humano introducido

Se midió la acción de proliferación de células Ba/F3 con c-Mpl humano introducido mediante el siguiente método.

Como control positivo, se usó clorhidrato del ácido 1-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-1-il]carbamoil]-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-carboxílico descrito como ejemplo 315 en el documento de

patente 1, representado por la fórmula (A1) anterior. Además, se sabe que el compuesto tiene una buena actividad proliferativa de células Ba/F3 con c-Mpl humano introducido tal como se describe en la tabla 1 en el documento de patente 1.

5 a) Construcción de un vector que expresa receptor de c-Mpl humano

Se transfectó un gen del receptor de c-Mpl humano (n.º de registro de GenBank: M90102.1) en un vector de expresión pEF-BOS (Nucleic Acids Research, 18: págs. 5322 (1990)).

10 b) Construcción de una célula que expresa de manera estable receptor de c-Mpl humano

Se introdujo un vector que expresaba un receptor de c-Mp1 humano en una célula Ba/F3 (RIKEN BRC: RCB0805). Para la introducción, se usó un método de electroporación. Se pusieron pEF-BOS-c-mpl (10 µg), pSV2bsr (1 µg, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) y 1×10^7 de células Ba/F3 en cubetas con una anchura de hueco de 0,4 cm y se sometieron a electroporación en una condición de 1,5 kV (25 µF) en un instrumento Gene Pulser (marca comercial registrada) (BioRad). Las células se incubaron en un medio RPMI-1640 suplementado con un medio condicionado con WEHI al 0,5% (BD Biosciences) y suero bovino fetal al 10% durante 3 días y, posteriormente, se incubaron las células durante 30 días en un medio RPMI-1640, al que se añadieron además blastidina 10 µg/ml, adquiriendo de ese modo un clon resistente a fármaco.

20 c) Medición de la actividad proliferativa celular

Las células obtenidas en b) anteriormente se dispensaron en un medio RPMI-1640 suplementado con un medio condicionado con WEHI al 0,5% y suero bovino fetal al 10%, y se usaron. El día antes del experimento, se añadieron las sustancias de prueba (concentración final de 100 nM a 10 µM) que se habían disuelto en un medio para el ensayo (un medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%) a una placa de 384 pocillos (modelo n.º 781185, Greiner bio-one). Se dispensaron las células después de que el medio se hubiera reemplazado con el medio para el ensayo a una placa de 384 pocillos a la que se había añadido la sustancia de prueba, a 1×10^4 células/pocillo, y se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO₂. El día del experimento, se añadió una disolución de un kit de recuento de células (Dojindo Laboratories) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos, y se incubaron las células durante aproximadamente 5 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Posteriormente, se midió la absorbancia (una longitud de onda de absorbancia de 450 nm) de cada pocillo utilizando un instrumento Safire² (marca comercial registrada) (TECAN), y se usó como índice para el número de células. Además, como control negativo, se preparó un pocillo al que no se habían añadido las sustancias de prueba.

Al tomar la absorbancia del pocillo al que no se había añadido la sustancia de prueba como el 0% y al tomar la absorbancia en un caso donde el control positivo se había añadido a una concentración final de 1 µM como el 100%, se calculó la tasa de proliferación celular (%) a partir de la absorbancia del pocillo al que se había añadido la sustancia de prueba. A partir de los resultados obtenidos, se calculó la concentración de la sustancia de prueba que presentaba una proliferación del 30% mediante un método de regresión no lineal del modelo de Sigmoid-Emax como valor de CE₃₀.

En las tablas 1 y 2 se muestran combinaciones de la actividad del modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico (desplazamiento en veces) y la actividad proliferativa de células Ba/F3 con c-Mpl humano introducido (valor de CE₃₀, nM) de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención. Sin embargo, Ej. representa los n.ºs de compuestos de ejemplo tal como se describe más adelante (esto se aplicará más adelante en el presente documento).

[Tabla 1]

Ej.	Ejemplo de prueba 1		Ejemplo de prueba 2
	10 µM (desplazamiento en veces)	1 µM (desplazamiento en veces)	CE ₃₀ (nM)
3	253	101	780
4	200	25	>3000
10	87	21	>10000
11	226	33	>10000
12	178	33	>10000
13	326	43	>10000
15	159	31	>10000
17	109	15	>10000

ES 2 732 066 T3

21	149	25	>10000
27	330	31	>10000
28	108	36	5300
33	182	40	>10000
34	116	18	>10000
41	160	43	>10000
42	141	39	>10000
43	224	76	>10000
46	199	29	>10000
48	113	27	>10000
49	224	67	>10000
50	190	108	2300
51	287	102	2600
52	196	36	>10000
54	134	36	>10000
60	235	33	9700
61	229	35	1300
62	195	37	>10000
63	186	39	>10000
64	128	23	>10000
65	90	24	>10000
67	114	40	>10000
69	177	27	>10000

[Tabla 2]

Ej.	Ejemplo de prueba 1		Ejemplo de prueba 2
	10 μ M (desplazamiento en veces)	1 μ M (desplazamiento en veces)	CE ₃₀ (nM)
71	151	28	>10000
72	152	31	>10000
79	171	60	1800
81	94	89	500
82	43	11	>10000
91	139	19	>10000
92	203	30	>10000
95	233	91	3000
97	121	55	2800
100	229	82	3200
101	112	64	2700
103	307	202	1700
104	195	75	>10000
106	270	41	>10000
107	318	73	>10000
108	169	56	>10000

109	191	30	>10000
111	627	203	5000
118	167	57	>10000
119	503	110	>10000
124	101	28	>10000
126	318	79	>10000
128	192	73	8000
129	148	67	>10000
130	151	95	>10000
132	41	15	>10000
133	164	30	>10000
135	204	25	>10000
140	158	28	>10000
141	159	45	>10000
142	160	52	4700
143	81	65	7800

En el ejemplo de prueba 1, un número sustancial de los compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba desplazaron los valores de CE₅₀ hasta casi 100 veces o más hacia el lado de menor concentración cuando se añadieron a 10 µM, y desplazaron los valores de CE₅₀ hasta casi 10 veces o más hacia el lado de menor concentración cuando se añadieron a 1 mM. Además, para algunos compuestos de ejemplo de la presente invención, desde el punto de vista de que los compuestos solos no cambian la concentración de Ca²⁺ intracelular, se encontró que estos compuestos no tienen actividad agonista del receptor M₃ muscarínico.

Además, en el ejemplo de prueba 2, se encontró que un número sustancial de los compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba tenían una débil actividad proliferativa de células Ba/F3 con c-Mpl humano introducido o no tenían ninguna.

El compuesto de la presente invención es un agente para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico, como modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico, y por tanto preferiblemente tiene una actividad plaquetaria débil o ausente basada en la actividad proliferativa de células Ba/F3 con c-Mpl introducido.

Por otro lado, la tabla 1 del documento de patente 1 anterior divulga que el compuesto del ejemplo 315 representado por la fórmula (A1) anterior tiene 3,2 nM de valor de CE₃₀ de acción de proliferación de células Ba/F3 con c-Mpl introducido.

Ejemplo de prueba 3: Efecto sobre la contracción inducida por estimulación del campo eléctrico en vejiga aislada de rata

Como efecto sobre la contracción de la vejiga dependiente de la estimulación nerviosa en *in vitro*, se midió el efecto de los compuestos de ejemplo de la presente invención en la contracción inducida por estimulación del campo eléctrico de la vejiga aislada de rata mediante el siguiente método. Es decir, se preparó una muestra de vejiga que tenía una anchura de aproximadamente 2 mm y una longitud de aproximadamente 10 mm en la dirección longitudinal desde la vejiga aislada de una rata hembra Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.). La muestra de vejiga preparada se suspendió en un baño de órganos lleno de 10 ml de una disolución de Krebs-Henseleite. La disolución de Krebs-Henseleite se aireó al 95% de O₂ y 5% de CO₂, y se mantuvo a 37°C. Después de llevar a cabo la estabilización a una tensión inicial de 1 g, se provocó la contracción dos veces con KCl 60 mM. Después de la estabilización de la muestra con una disolución de Krebs-Henseleite, se provocó la contracción llevando a cabo estimulación del campo eléctrico a 20 V con un dispositivo de estimulación eléctrica (Nihon Kohden) (una frecuencia de estimulación de 8 Hz, una anchura de pulso de 0,3 ms y un tiempo de estimulación de 10 segundos). Repitiendo la estimulación eléctrica transmural a un intervalo de 2 minutos, se ajustó el voltaje para obtener una altura de contracción de aproximadamente el 50% de la respuesta contráctil a 20 V. Después de que la contracción por estimulación del campo eléctrico se hubiera estabilizado, se añadieron a la misma 10 µl de las sustancias de prueba disueltas en el 100% de dimetilsulfóxido de antemano (concentraciones finales de 3 µM, 10 µM y 30 µM). Las sustancias de prueba se administraron de manera acumulativa a las siguientes concentraciones después de que la respuesta contráctil a baja concentración se hubiera estabilizado. La respuesta se llevó a un ordenador personal a

través de un PowerLab (marca comercial registrada) (AD Instruments, Inc.), y se analizó mediante LabChart (marca comercial registrada) (AD Instruments, Inc.). Cuando se calculó el área bajo la respuesta (área bajo la curva, AUC) en cada respuesta de contracción y el valor antes del tratamiento con la sustancia de prueba se tomó como el 100%, se calculó la tasa de potenciación (% de pre) de las contracciones aisladas de la vejiga después del tratamiento con la sustancia de prueba.

5

Las tasas de potenciación de las contracciones aisladas de la vejiga mediante 10 μ M de algunos compuestos de ejemplo se muestran en la tabla 3.

10 Además, se confirmó que todos los compuestos de ejemplo que se han sometido a la presente prueba no provocan contracción en un estado en el que no hay estimulación eléctrica y los compuestos solos no muestran una acción de contracción de la vejiga.

[Tabla 3]

15

Ej.	Tasa de potenciación (% del pre) de las contracciones aisladas de la vejiga
3	152
10	161
11	123
13	126
15	124
21	141
28	123
34	137
42	158
43	179
46	132
48	143
49	153
50	183
51	151
52	132
60	144
61	176
64	162
65	127
67	116
72	157
82	158
95	150
109	183
119	154
124	132
133	151
135	139
140	161
141	121

142	196
143	140

A partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de ejemplo solos, que se han sometido a la presente prueba, no provocan una acción de contracción en la vejiga de rata aislada, sino que tienen una acción de potenciación de la contracción inducida por la estimulación del campo eléctrico.

5 Ejemplo de prueba 4: Efecto sobre la elevación de la presión intravesical inducida por estimulación del nervio pélvico en ratas anestesiadas

10 El efecto de los compuestos de ejemplo de la presente invención en la elevación de la presión intravesical inducida por estimulación eléctrica del nervio pélvico usando ratas como acción de contracción de la vejiga dependiente de estimulación nerviosa *in vivo* se midió mediante el siguiente método. Es decir, se utilizaron ratas SD hembra (Japan SLC, Inc.) y se diseccionó su abdomen inferior en la línea media bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/kg i.p.). Después de ligar y cortar el uréter en ambos lados, se insertó una cánula (PE-50) para medir la presión intravesical en la vejiga desde la abertura uretral externa y se fijó con una pinza. Después de inyectar aproximadamente 200 µl de solución salina a través de la cánula que se había insertado en la vejiga, se conectó el otro lado a un transductor de presión para medir la presión intravesical. Bajo una observación de microscopio estereoscópico, se peló el nervio pélvico en las proximidades de la vejiga y se colocó un electrodo para la estimulación nerviosa (médico único). Se llenó la cavidad abdominal con aceite mineral (MP BIOMEDICALS). Después de colocarlo en un período de estabilización posoperatoria, se sometió el nervio pélvico a estimulación eléctrica (voltaje de estimulación: 10 V, frecuencia de estimulación: 8 Hz, ancho de pulso: 0,3 ms y tiempo de estimulación: 10 segundos) para suscitar la elevación de la presión intravesical, usando un estimulador eléctrico (Nihon Kohden). Al repetir la estimulación eléctrica en un intervalo de 2 minutos mientras se ajustaba el voltaje, se ajustó el voltaje para suscitar una elevación de aproximadamente el 50% al 70% de la presión intravesical suscitada a 10 V. Después de eso, repitiendo la estimulación eléctrica en un intervalo de 10 minutos, se estabilizó el aumento de la presión intravesical por estimulación eléctrica tres veces o más, y luego se administró la sustancia de prueba (una cantidad de administración de 3 mg/kg) desde el catéter retenido en la vena a un volumen de 1 ml/kg, midiendo así el efecto de la elevación de la presión intravesical de la sustancia de prueba durante 1 hora. La sustancia de prueba se disolvió en agua suplementada con un 10% de dimetilsulfóxido y un 10% de Cremophor.

30 Se aplicó la respuesta a un ordenador personal a través de un PowerLab (marca comercial registrada) y se analizó mediante LabChart (marca comercial registrada). Se calculó el AUC de cada elevación de la presión intravesical, se calculó la tasa de elevación de la presión intravesical (% de pre) después del tratamiento con la sustancia de prueba tomando un valor promedio de los valores medidos tres veces antes del tratamiento con la sustancia de prueba como el 100%, y el efecto máximo durante un período dentro de una hora después de la administración del compuesto se consideró como el efecto de la sustancia de prueba.

Las tasas de elevación (% de pre) de la presión intravesical cuando se administraron algunos compuestos de ejemplo a 3 mg/kg se muestran en la tabla 4.

40 [Tabla 4]

Ej.	Tasa de aumento (% de pre) de la presión intravesical
3	251
10	145
11	132
13	132
15	142
21	155
28	184
34	134
42	149
43	125
46	126
48	121
49	172

50	207
51	223
52	129
60	130
61	129
64	135
65	128
67	126
72	155
82	138
95	239
109	180
119	173
124	143
133	150
135	168
140	148
141	175
142	199
143	172

Además, se confirmó que los compuestos de ejemplo evaluados en la presente prueba no provocan una elevación de la presión intravesical en un estado en el que no se proporciona estimulación eléctrica, y los compuestos solos no muestran elevación de la presión intravesical.

5

A partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de ejemplo enumerados en la tabla 4 solos no muestran elevación de la presión intravesical pero tienen una acción de efecto de potenciación sobre la elevación de la presión intravesical inducida por estimulación eléctrica del nervio pélvico en las ratas anestesiadas.

10 Tal como se muestra en los resultados de cada una de las pruebas anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene una actividad de modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico, y además, potencia la contracción de la vejiga de una manera dependiente de estimulación nerviosa *in vitro*, así como potencia una elevación en la presión intravesical de una manera dependiente de estimulación nerviosa *in vivo*. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico, en particular, disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en las enfermedades de la vejiga/uretra. El compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar, por ejemplo, disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falta de relajación de la uretra, disinergia del esfínter uretral detrusor externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia benigna de la próstata, cistitis intersticial, prostatitis crónica y piedras en las vías urinarias. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurogénica.

25 Además, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un fármaco terapéutico que tiene una seguridad más excelente desde el punto de vista de que el compuesto solo no muestre un efecto agonista sobre un receptor M₃ muscarínico, pero muestre un efecto sobre la potenciación de la contracción de la vejiga dependiente de estimulación nerviosa, y por consiguiente, pueden evitarse efectos secundarios colinérgicos que se han notificado en los fármacos existentes.

30 Puede prepararse una composición farmacéutica que incluye uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) como principio activo usando un excipiente que se usa habitualmente en la técnica, es decir, un excipiente para una preparación farmacéutica, un portador para una preparación farmacéutica, y similares, según un método habitualmente usado.

35

La administración puede lograrse mediante o bien administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o bien administración parenteral por medio de inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

Como composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En una composición sólida de este tipo, se mezclan un tipo o dos o más tipos de los principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente que ayuda a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con un azúcar o con una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también incluye diluyentes inertes generalmente usados, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede incluir también agentes auxiliares tales como un agente que ayuda en la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, aromas, compuestos aromáticos y antisépticos, además del diluyente inerte.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen emulsiones, suspensiones o preparaciones de disolución acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede incluir además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente que ayuda en la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación de un bactericida o irradiación. Además, estos pueden usarse también preparando una composición sólida estéril, y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Los ejemplos del agente para uso externo incluyen pomadas, escayolas duras, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizaciones y lociones. El agente contiene además bases de pomada generalmente usadas, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, o similares.

Como agentes transmucosos tales como un inhalador y un agente transnasal, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según un método conocido en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden añadirse apropiadamente a los mismos un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similar. Para la administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un pulverizador o dispositivo conocido tal como un dispositivo de inhalación de administración medida. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para un uso de administración individual o múltiple, y puede usarse una cápsula que contiene polvo o un polvo seco. Alternativamente, este puede estar en una forma tal como una pulverización de aerosol presurizado que usa un agente propelente apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcanos y dióxido de carbono, u otras formas.

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

Aunque hay diferencias dependiendo de la vía de administración, una forma de dosificación, un sitio de administración y un tipo del excipiente o aditivo, una composición farmacéutica de la presente invención comprende del 0,01% en peso al 100% en peso de, como una realización, del 0,01% en peso al 50% en peso de, uno o más del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que es el principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir enfermedades sobre las que se considera que el compuesto de fórmula (I) muestra el efecto. Tales preparaciones combinadas pueden administrarse simultáneamente, o por separado y continuamente, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse conjuntamente pueden ser una combinación, o pueden prepararse individualmente.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá en más detalle el procedimiento de producción para el compuesto de fórmula (I) con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos a continuación. Además, se describirán los procedimientos de producción para los compuestos de partida en los ejemplos de preparación. Además, los procedimientos de producción para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los procedimientos de producción de los ejemplos específicos mostrados a continuación, sino que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante una combinación de estos procedimientos de producción o un método que es evidente para un experto en la técnica.

Además, en la presente memoria descriptiva, puede usarse software de nomenclatura tal como ACD/Name (marca comercial registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de compuestos en algunos casos.

La difracción de rayos X en polvo se mide usando RINT-TTRII en las condiciones de un tubo: Cu, corriente de tubo: 300 mA, voltaje de tubo: 50 kV, anchura de muestreo: 0,020°, velocidad de barrido: 4°/min, longitud de onda: 1,54056 angstroms y ángulo de difracción de medición (2θ): de 2,5° a 40°. Además, se manipuló un dispositivo que incluía procesamiento de datos según el método y el procedimiento instruido en cada dispositivo.

Los valores obtenidos a partir de diversos espectros pueden provocar algunos errores según la dirección del crecimiento cristalino, los tamaños de partícula, las condiciones de medición, y similares en algunos casos. Por consiguiente, considerando estos errores, en la presente memoria descriptiva, la descripción de ángulos de difracción (2θ (°)) en los patrones de difracción de rayos X en polvo es un valor medido, pero dependiendo de las condiciones de medición, estos ángulos de difracción significan que pueden producirse intervalos de error que son habitualmente aceptables y significan que son valores aproximados. Habitualmente, el intervalo de error del ángulo de difracción (2θ (°)) en la difracción de rayos X en polvo es de ±0,2°. Sin embargo, para los patrones de difracción de rayos X en polvo, en cuanto a las propiedades de datos, el espaciado de la estructura reticular cristalina y los patrones generales son importantes en la certificación de la identidad cristalina, y el ángulo de difracción y la intensidad de difracción pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento cristalino, el tamaño de partícula y la condición de medición, y no deben interpretarse de manera estricta.

Además, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos, ejemplos de preparación y tablas a continuación en algunos casos.

PEj.: Ejemplo de preparación n.º, Ej.: Ejemplo n.º, PSyn: Ejemplo de preparación n.º preparado mediante el mismo método, Syn: Ejemplo n.º preparado mediante el mismo método, Estructura: Fórmula química estructural (Me representa metilo, Et representa etilo, Ac representa acetilo, nPr representa n-propilo, iPr representa isopropilo, cPr representa ciclopropilo, iBu representa isobutilo, Boc representa terc-butoxicarbonilo, Ts representa 4-metilfenilsulfonilo, COMU representa hexafluorofosfato de N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi](morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetamino, WSCD.HCl representa monoclóridato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y ODS representa octadecilsililo), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI +: valores de m/z en espectroscopía de masas (método de ionización ESI, que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique otra cosa), ESI -: valores de m/z en espectroscopía de masas (método de ionización ESI, que representa [M-H]⁻ a menos que se especifique otra cosa), APCI/ESI +: APCI/ESI-MS (método de ionización química a presión atmosférica APCI, que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique otra cosa; en el que APCI/ESI significa la medición simultánea de APCI y ESI), EI: valores de m/z en espectroscopía de masas (método de ionización EI, que representa [M]⁺ a menos que se especifique otra cosa), Cl: valores de m/z en espectroscopía de masas (método de ionización Cl, que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique otra cosa), RMN-DMSO-d₆: δ (ppm) de picos en ¹H-RMN en DMSO-d₆, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), a: línea amplia (espectro) (por ejemplo: sa), m: multiplete (espectro). Además, HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto es un monoclóridato; 2HCl indica que el compuesto es un diclorhidrato; 3HCl indica que el compuesto es un triclorhidrato y 2 ácido maleico indica que el compuesto es un dimalato.

Además, por motivos de conveniencia, una concentración de mol/l se representa mediante M. Por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l.

Ejemplo de preparación 1

Se agitó una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (1,0 g), ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (685 mg), COMU (1,9 g), dioxano (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-cloro-N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (800 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 2

A una mezcla de 5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-amina (2,9 g) y diclorometano (60 ml), se le añadieron ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,7 g), N,N-dimetil-4-aminopiridina (340 mg) y WSCD.HCl (2,1 g), seguido por agitación a 40°C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo/metanol y se combinó la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 5-cloro-N-(5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (2,4 g) como un sólido.

10 Ejemplo de preparación 3

A una mezcla de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (30,5 g) y acetato de etilo (500 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (55 ml) y N,N-dimetilformamida (0,57 ml), seguido por agitación a 75°C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió tolueno a la misma, seguido por llevar a cabo una operación de concentración.

Se enfrió con hielo una mezcla de 4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-amina (32,0 g) y ciclopentilmetil éter (500 ml), y se añadieron lentamente a la misma trietilamina (62 ml) y una mezcla del compuesto anteriormente obtenido y ciclopentilmetil éter (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo/tetrahidrofurano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo con diisopropil éter y se recogió el sólido mediante filtración para obtener 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (46,6 g) como un sólido.

25 Ejemplo de preparación 4

A una mezcla de ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico (7,8 g) y diclorometano (80 ml) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,3 g), WSCD.HCl (9,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (30 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua, seguido por agitación durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y se combinó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N,6-dimetoxi-N-metil-5-(trifluorometil)nicotinamida (5,0 g) como un aceite.

35 Ejemplo de preparación 5

Se agitó una mezcla de N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (1,4 g), etanol (10 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (5 ml) a 120°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (1,0 g) como un aceite.

45 Ejemplo de preparación 6

Se agitó una mezcla de N-(5-[[[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (916 mg) y ácido sulfúrico al 80% (10 ml) a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 5°C y se alcalinizó mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con cloroformo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-[[[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (685 mg) como un sólido.

55 Ejemplo de preparación 7

A una mezcla de N-{5-[(diethylamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (392 mg) y etanol (4 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2 ml), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-[(diethylamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (264 mg) como un sólido.

65

Ejemplo de preparación 8

A una mezcla de (3R)-4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (19,9 g) y metanol (60 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 180 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo (250 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener triclohidrato de N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (20,1 g) como un sólido.

10 Ejemplo de preparación 9

A una mezcla de (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) y etanol (6 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en acetato de etilo 4 M, 6 ml), seguido por agitación a 80°C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener diclorhidrato de 3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (995 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 10

20 A una mezcla de (2R)-2-etilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 g) y dioxano (25 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 25 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadieron dietil éter, seguido por agitación. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (2,1 g) como un sólido.

25 Ejemplo de preparación 11

Se agitó una mezcla de acetato de {2-acetamido-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (500 mg), dietilamina (0,3 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml), y N-metilpirrolidona (5 ml) a 100°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido por lavado con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-{5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (397 mg) como un sólido.

35 Ejemplo de preparación 12

A una mezcla de acetato de {2-acetamido-4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (900 mg) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron (2R)-2-metilpirrolidina (293 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,78 ml), seguido por agitación a 110°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (896 mg) como un sólido.

45 Ejemplo de preparación 13

Se agitó una mezcla de N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (6,0 g), ácido acético (30 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (7,5 ml) y anhídrido acético (9 ml) a 170°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió acetato de etilo. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y se mezcló el sólido obtenido con diisopropil éter. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener acetato de {2-acetamido-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (2,6 g) como un sólido.

55 Ejemplo de preparación 14

Se agitó una mezcla de 3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1,0 g), ácido acético (10 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 37% (1,5 ml) y anhídrido acético (1,8 ml) a 80°C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo/isopropanol. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol).

65 Se mezclaron el compuesto obtenido y piridina (10 ml), y se añadió a los mismos anhídrido acético (0,9 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por

extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(2R)-4-(5-[[5-(acetoximetil)-4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (566 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 15

Se agitó una mezcla de N-[4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (3,0 g), disolución acuosa de formaldehído al 37% (7,2 ml), anhídrido acético (9 ml) y ácido acético (30 ml) a 100°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió diisopropil éter. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener acetato de {2-acetamido-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metilo (2,0 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 16

Se agitó una mezcla de N-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (2,8 g), ácido acético (20 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (3,6 ml), y anhídrido acético (4,4 ml) a 170°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y entonces se lavó el sólido obtenido con metanol y se recogió mediante filtración.

Se mezcló el sólido obtenido (1,8 g) con N-metilpirrolidona (20 ml), (2R)-2-metilpirrolidina (608 mg) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 ml), seguido por agitación a 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (1,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 17

Se mezclaron N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,0 g), clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (4,8 g), N,N-diisopropiletilamina (5,5 ml), ácido acético (50 ml) y una disolución acuosa de formaldehído al 36% (2,5 ml), seguido por agitación a 60°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se agitó una mezcla del compuesto obtenido, etanol (50 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (14 ml) a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (2,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 18

A una mezcla de 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (20 g) y ácido acético (200 ml) se le añadieron paraformaldehído (3,5 g) y (2R)-2-metilpirrolidina (6,6 g), seguido por agitación a 75°C durante 3,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (250 ml), tolueno (125 ml) y agua (200 ml), seguido por neutralización mediante la adición de carbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo/tolueno, se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se añadió gel de aminosílice (40 g) a las mismas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (19,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 19

Se mezclaron 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (2,8 g), piridina (10 ml) y anhídrido acético (4 ml), mediante agitación a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se recogió el sólido generado mediante filtración. Se lavó el sólido obtenido con metanol y se recogió el sólido mediante filtración para obtener N-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (2,9 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 20

Se agitó una mezcla de 4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-amina (5,0 g), diclorometano (100 ml) y trietilamina (5,0 ml) y se enfrió con hielo, y se añadió anhídrido trifluoroacético (5 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Se lavó el sólido obtenido con hexano y se recogió el sólido mediante filtración para obtener N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (6,0 g) como un sólido.

10 Ejemplo de preparación 21

Se agitó una mezcla de (3S)-4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg), cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 4 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido por concentración a presión reducida. Se agitó una mezcla del compuesto obtenido, N-metilpirrolidona (6 ml), 3-bromopropanoato de etilo (0,4 ml) y carbonato de potasio (683 mg) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(3S)-4-{5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (205 mg).

Ejemplo de preparación 22

Se agitó una mezcla de (3R)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (271 mg), cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 4 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido por concentración a presión reducida. Se agitó una mezcla del residuo, N,N-dimetilformamida (4 ml), bromoacetato de etilo (0,05 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanoacetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener [(3R)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo (154 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 23

Se agitó una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g), yodoetano (1,2 ml), carbonato de cesio (1,9 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 24

A una mezcla de 4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-amina (500 mg) y diclorometano (10 ml) se le añadieron ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (530 mg), WSCD.HCl (730 mg) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (100 mg), seguido por agitación a 40°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron a la misma acetato de etilo, agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración sobre Celite y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y N-metilpirrolidona (16 ml) se le añadieron diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (1,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (3 ml), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Se lavó el compuesto obtenido con diisopropil éter (4 ml) y hexano (20 ml), y se recogió el sólido mediante filtración para obtener 3-[4-(5-[[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoato de etilo (954 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 25

A una mezcla de triclorhidrato de N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (16,1 g) y N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añadió

carbonato de potasio (11,5 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromoacetato de etilo (2,65 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió bromoacetato de etilo (0,8 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se añadieron a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbono activado. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener [(3R)-4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo (11,0 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 26

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g) y acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1-bromopropano (0,9 ml), carbonato de potasio (1,7 g) y yoduro de tetrabutilamonio (180 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,2 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 27

A una mezcla de yoduro de cobre (I) (9,4 g) y dietil éter (180 ml) se le añadió gota a gota metil-litio (disolución en dietil éter aproximadamente 1 M, 100 ml) a una temperatura interna de 0°C a 5°C a lo largo de 30 minutos, seguido por agitación durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de (2S)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g) en diclorometano (30 ml) a una temperatura interna de 5°C o menos a lo largo de 20 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2R)-2-etilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 28

Se agitó una mezcla de (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g), N,N-dimetilformamida (30 ml), bromoacetato de etilo (2 ml) y carbonato de potasio (5,0 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido por lavado con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (2R)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 29

A una mezcla de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (25,0 g) y N-metilpirrolidona (150 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (50 ml) y diclorhidrato de 3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (21,2 g), seguido por agitación a 60°C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbono activado a la misma. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Se mezcló el compuesto obtenido con diisopropil éter (40 ml) y hexano (120 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (29,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 30

A una mezcla de 1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etanona (78 g) y tetrahidrofurano (625 ml) se le añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (143 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida.

Se mezclaron el compuesto obtenido y etanol (625 ml), y se añadió tiourea (35 g) a los mismos, seguido por agitación a de 65°C a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió agua (625 ml) a la misma. A la mezcla se le añadió hidróxido de sodio 1 M (600 ml), seguido por agitación durante 30 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, y se añadió etanol (acuoso al 30%, 600 ml) al mismo y se disolvió a 76°C. Se enfrió la disolución obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió con hielo y se agitó durante 2 horas, y luego se recogió el sólido precipitado mediante filtración para obtener 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (56,9 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 31

A una mezcla de 1-(4-bromotiofen-2-il)etanona (20 g) y N-metilpirrolidona (400 ml) se le añadieron trifluoroacetato de sodio (140 g) y yoduro de cobre (I) (100 g), seguido por agitación a 200°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma y se separaron los materiales insolubles mediante filtración sobre Celite. Se separó la fase orgánica del filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]etanona (4,1 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 32

A una mezcla de N,6-dimetoxi-N-metil-5-(trifluorometil)nicotinamida (3,7 g) y tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 3 M, 7 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]etanona (3,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 33

Se agitó una mezcla de 1-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etanona (10,0 g), N,N-dimetilformamida (100 ml), carbonato de potasio (8,1 g) y yoduro de metilo (6,1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla usando un gel de sílice básico y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 1-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)etanona (7,6 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 34

A una mezcla de 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinato de etilo (5,5 g) y etanol (40 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (40 ml), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 M (120 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración para obtener ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico (4,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 35

Se agitó una mezcla de 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (7,8 g), acetato de paladio (II) (170 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (840 mg), N,N-diisopropiletilamina (10 ml), etanol (80 ml) y N,N-dimetilformamida (80 ml) a 90°C durante 19 horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml), seguido por agitación durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanoacetato de etilo) para obtener 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotinato (5,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 36

Se mezclaron 2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (8 g), 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (17 g) y ácido trifluoroacético (32 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y al residuo se le añadió diisopropil éter. Se separó el sólido precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-bromo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (9,4 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 37

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron 2-propanol (0,46 ml), una disolución de dietilazodicarboxilato al 40% en tolueno (2,3 ml) y trifenilfosfina (1,6 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 38

Se agitó una mezcla de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,0 g), ácido ciclopropilborónico (780 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (185 mg), fosfato de tripotasio (3,0 g), acetato de paladio (II) (51 mg),

tolueno (10 ml) y agua (1 ml) a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y se separaron los materiales insolubles mediante filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 39

A una mezcla de 1-(4-bromotiofen-2-il)etanona (9,4 g), tolueno (200 ml) y agua (100 ml) se le añadieron ácido ciclopropilborónico (12,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,34 g), carbonato de cesio (73,6 g) y tri-terc-butilfosfina (2,3 ml), seguido por agitación a 80°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite, y al filtrado se le añadieron agua y dietil éter. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-(4-ciclopropiltiofen-2-il)etanona (6,7 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 40

Se agitó una mezcla de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (10,0 g), cloruro de tionilo (40 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gotita) a 80°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, seguido por llevar a cabo una operación de concentración con tolueno dos veces y luego secar a presión reducida.

A una mezcla de tolueno (150 ml) y cloruro de magnesio (3,6 g) se le añadieron malonato de dimetilo (5,1 ml) y trietilamina (12 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió en primer lugar gota a gota una mezcla del compuesto obtenido y tolueno (50 ml) con agitación, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 6 M (50 ml), y luego se añadió agua (300 ml) a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo con dimetilsulfóxido (50 ml) y agua (5 ml), seguido por agitación a 160°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua (300 ml) a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 1-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]etanona (10,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 41

A una mezcla de polvo de zinc (2,0 g), bromuro de cobalto (II) (600 mg) y acetonitrilo (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml) bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 5-bromo-1-fluoro-2-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (5,0 g) y anhídrido acético (2,1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (30 ml), seguido por extracción con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-dietil éter) para obtener 1-[3-fluoro-4-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]etanona (1,6 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 42

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,0 g), N,N-dimetilformamida (36 ml) y agua (3,6 ml) se le añadieron cloro(difluoro)acetato de sodio (5,8 g) y carbonato de cesio (7,2 g), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). A una mezcla del compuesto obtenido (3,8 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (5,7 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se separaron los materiales insolubles precipitados mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. A una mezcla del residuo y etanol (50 ml) se le añadió tiourea (1,5 g), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron agua (30 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (30 ml) a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió diisopropil éter y hexano, y se recogió el sólido generado mediante filtración para obtener 4-[4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (3,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 43

A una mezcla de 5-cloro-N-(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-1,3-tiazol-2-il)pirazin-2-carboxamida (407 mg) y N-metilpirrolidona (6 ml) se le añadieron (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml), seguido por agitación a 80°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de

reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

- 5 Se agitó una mezcla del compuesto obtenido, cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 6 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (20 ml), y se recogió el sólido mediante filtración para obtener triclorhidrato de N-(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (623 mg) como un sólido.

10 Ejemplo de preparación 44

15 A una mezcla de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (17 g), trietilamina (17,7 ml), 1-metil-1H-imidazol (10,1 ml) y diclorometano (255 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (17,7 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2S)-2-([(4-metilfenil)sulfonyloxi]metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (29,5 g) como un aceite.

20 Ejemplo de preparación 45

25 Se calentó una mezcla de (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g), acrilato de etilo (7,2 ml) y etanol (15 ml) y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter, seguido por extracción con ácido clorhídrico 1 M. Se alcalinizó la fase acuosa hasta pH 8 mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M e hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g) como un aceite.

30 Ejemplo 1

35 A una mezcla de 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (10,2 g), tetrahidrofurano (50 ml) y etanol (50 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron ácido clorhídrico 1 M (50 ml) y agua (100 ml) a la misma, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener un sólido (6,0 g) de ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.

40 A una mezcla del sólido obtenido y tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 12 ml), y se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetonitrilo (200 ml) y agua (12 ml), seguido por agitación a 70°C durante 15 minutos, y luego enfriamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetonitrilo (100 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener diclorhidrato ácido de 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (6,7 g) como un sólido.

Ejemplo 2

50 Bajo un flujo de gas argón, a una mezcla de 3-(4-{5-[[4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-isopropilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (660 mg), polvo de zinc (30 mg), bifeníl-2-il(di-terc-butil)fosfina (60 mg) y N,N-dimetilacetamida (13 ml) se le añadieron cianuro de zinc (160 mg) y trifluoroacetato de paladio (II) (30 mg), seguido por agitación a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

60 A una mezcla del compuesto obtenido (401 mg), etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua). Se mezcló el sólido obtenido con hexano (20 ml) y dietil éter (4 ml), y se recogió el sólido mediante filtración para obtener 3-(4-{5-[[4-[3-ciano-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-isopropilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}piperazin-1-il)propanoato de sodio (149 mg) como un sólido.

65

Ejemplo 3

A una mezcla de 5-cloro-N-(5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (300 mg) y N-metilpirrolidona (6 ml) se le añadieron diclorhidrato de 3-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (500 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml), seguido por agitación a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido, etanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3,5 ml), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%) para obtener un sólido (204 mg). A una mezcla del sólido obtenido y acetato de etilo se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en acetato de etilo 4 M, 0,25 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido 3-[(3R)-3-metil-4-{5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico (155 mg) como un sólido.

Ejemplo 4

A una mezcla de 5-cloro-N-(5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil)-4-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (300 mg) y N-metilpirrolidona (6 ml) se le añadieron diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (250 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del residuo obtenido, etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua) para obtener un sólido (298 mg). Se mezcló el sólido obtenido con hexano (10 ml) y dietil éter (2 ml), y se recogió el sólido mediante filtración para obtener 3-(4-{5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil}-4-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoato de sodio (284 mg) como un sólido.

Ejemplo 5

Se agitó una mezcla de 3-[(2R)-4-(5-[(5-(acetoximetil)-4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (200 mg), dimetilamina (disolución en tetrahidrofurano 2 M, 2 ml) y N-metilpirrolidona (4 ml) a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Se mezcló el compuesto obtenido con etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 M (1 ml) y agua, se extrajo la mezcla con cloroformo/isopropanol, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y acetato de etilo se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en acetato de etilo 4 M, 1 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y al residuo se le añadió acetato de etilo. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener diclorhidrato de ácido 3-[(2R)-4-[5-(4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (33 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

Se agitó una mezcla de 3-[4-(5-[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoato de etilo (400 mg), (2R)-2-metilpirrolidina (273 mg), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (0,5 ml) y ácido acético (8 ml) a 60°C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (452 mg), etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (4 ml), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron ácido clorhídrico 1 M (4 ml) y agua a la misma. Se extrajo la mezcla a partir de cloroformo/isopropanol/tetrahidrofurano, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio

anhidro y luego se concentró a presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y tetrahydrofurano (20 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter (20 ml). Se recogió el sólido mediante filtración para obtener triclorhidrato del ácido 3-[4-(5-[[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico (440 mg) como un sólido.

Ejemplo 7

A una mezcla de triclorhidrato de N-(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (300 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 ml), seguido por agitación a 60°C durante 1,5 horas. Después de eso, a la mezcla de reacción se le añadieron carbonato de potasio (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 ml), seguido por agitación a 60°C durante 1,5 horas. De nuevo, a la mezcla de reacción se le añadieron carbonato de potasio (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 ml), seguido por agitación a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (151 mg), tetrahydrofurano (2 ml) y etanol (2 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron ácido clorhídrico 1 M (1 ml) y agua (15 ml) a la misma, seguido por extracción con cloroformo/isopropanol. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 2 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener triclorhidrato de ácido 3-[(3R)-4-{5-[[4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]propanoico (142 mg) como un sólido.

Ejemplo 8

A una mezcla de triclorhidrato de N-(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[[2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (381 mg) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió carbonato de potasio (390 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromoacetato de etilo (0,09 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bromoacetato de etilo (0,09 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (211 mg), tetrahydrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,5 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron ácido clorhídrico 1 M (1,5 ml) y agua (15 ml) a la misma, seguido por extracción con cloroformo/isopropanol. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo con tetrahydrofurano (10 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 2 ml) al mismo. La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener triclorhidrato de ácido [(3R)-4-{5-[[4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]acético (185 mg).

Ejemplo 9

A una mezcla de 5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (820 mg), trietilamina (2 ml) y ciclopentilmetil éter (16 ml) se le añadió cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo (590 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener un sólido (1,0 g). A una mezcla del compuesto obtenido (200 mg) y N-metilpirrolidona (4 ml) se le añadieron diclorhidrato de 3-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (168 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (249 mg), etanol (4 ml) y tetrahydrofurano (4 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de

reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y agua (20 ml) a la misma. Se extrajo la mezcla con cloroformo/isopropanol, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo con tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución en dioxano 4 M, 2 ml) al mismo. La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener diclorhidrato de 3-((2R)-4-[5-((5-((dietilamino)metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoyl)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (251 mg) como un sólido.

Ejemplo 144

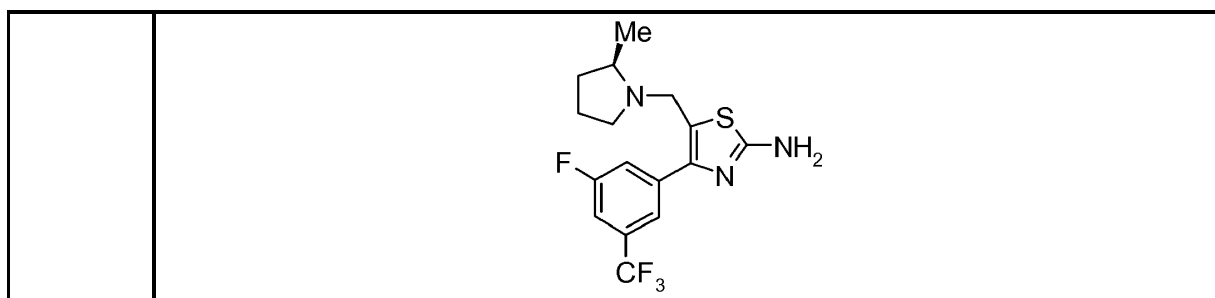
Se disolvieron ácido 3-((2S)-4-(5-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoyl)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (500 mg) y ácido maleico (148 mg) en 2-butanona (0,5 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) bajo agitación a 60°C. A la disolución se le añadió 2-butanona (4,0 ml), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos. Después de eso, se dejó que la mezcla se enfriara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener dimalato de ácido 3-((2S)-4-(5-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoyl)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (378 mg) como un cristal blanco.

Los cristales obtenidos en los presentes ejemplos tienen picos de difracción de rayos X en polvo a 2θ (°) 5,7, 6,6, 10,5, 12,0, 13,3, 15,8, 16,6, 17,3, 19,0 y 26,2.

Los compuestos de los ejemplos de preparación y los ejemplos mostrados en las tablas a continuación se produjeron de la misma manera que los métodos en los ejemplos de preparación o ejemplos tal como se describió anteriormente.

[Tabla 5]

PEj.	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

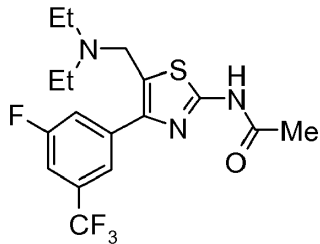
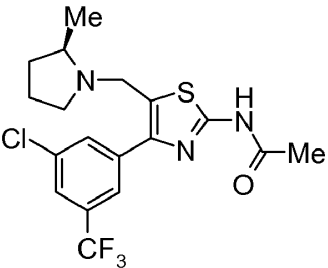
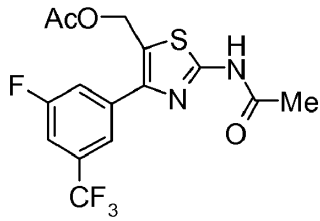
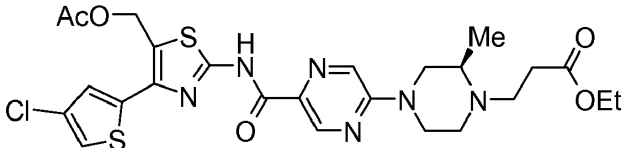
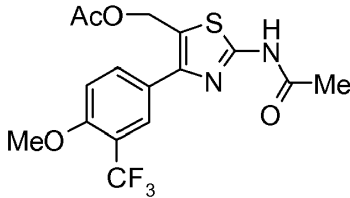


[Tabla 6]

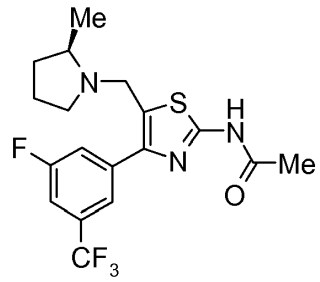
PEj.	Estructura
6	
7	
8	
9	
10	

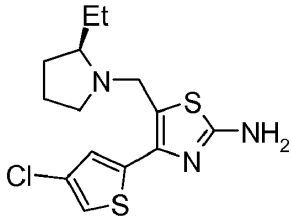
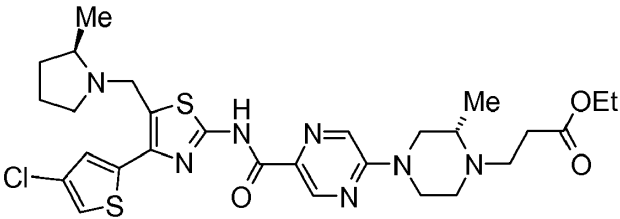
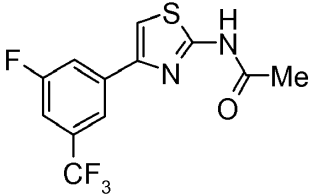
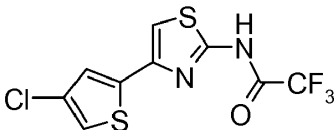
[Tabla 7]

PEj.	Estructura
------	------------

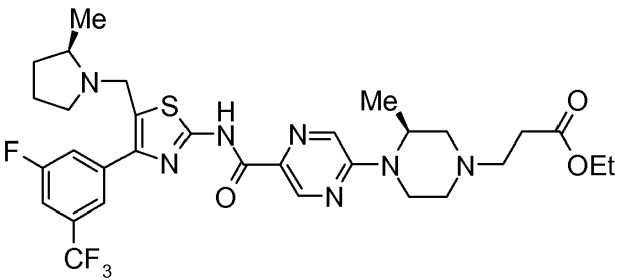
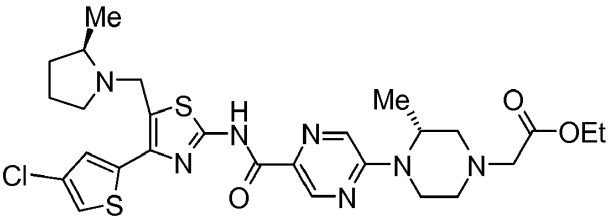
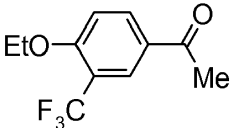
11	
12	
13	
14	
15	

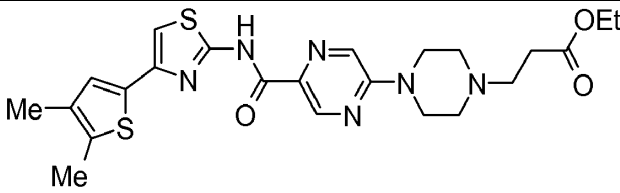
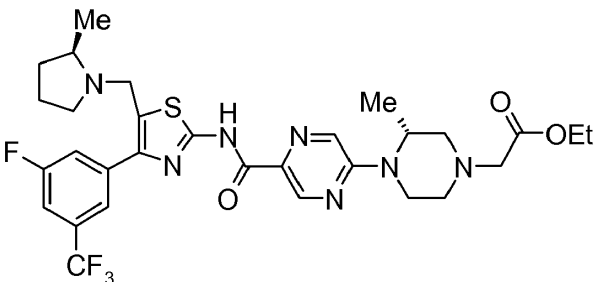
[Tabla 8]

PEj.	Estructura
16	
17	

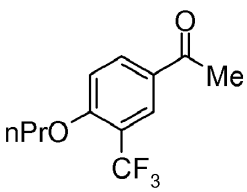
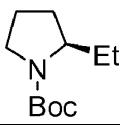
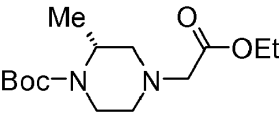
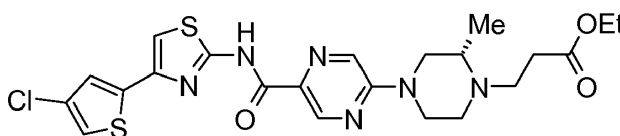
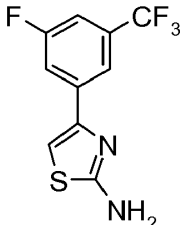
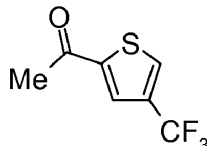
	
18	
19	
20	

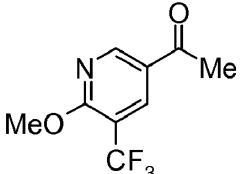
[Tabla 9]

PEj.	Estructura
21	
22	
23	
24	

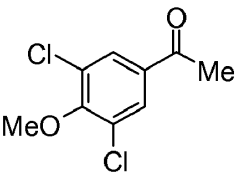
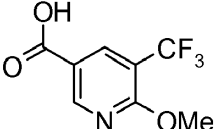
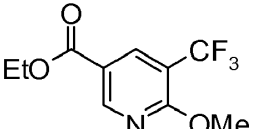
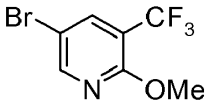
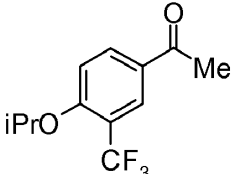
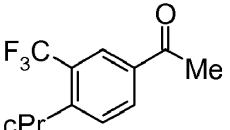
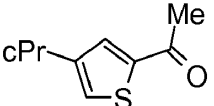
	
25	

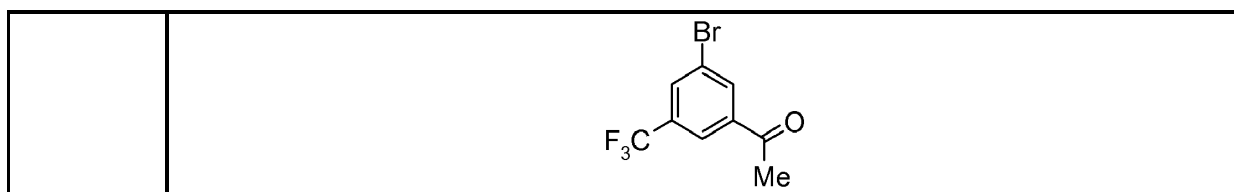
[Tabla 10]

PEj.	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	
31	

32	
----	--

[Tabla 11]

PEj.	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	



[Tabla 12]

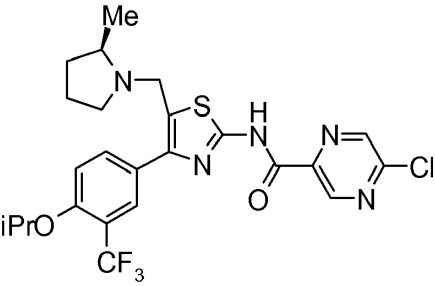
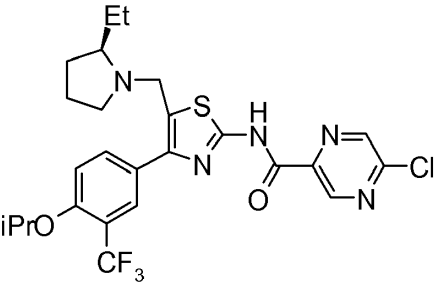
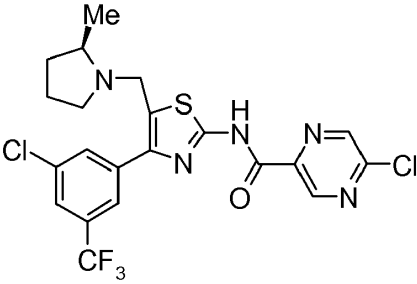
PEj.	Estructura
41	
42	
43	
44	
45	
46	

[Tabla 13]

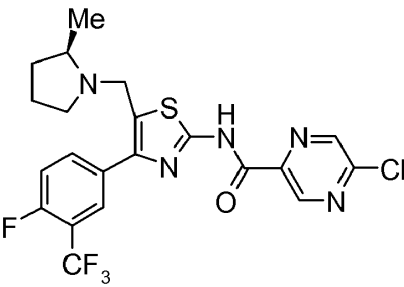
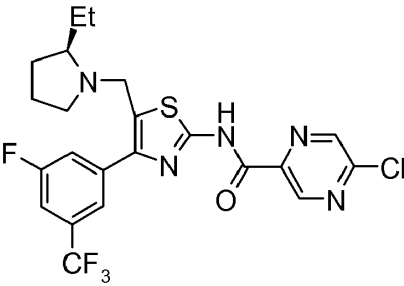
PEj.	Estructura
47	
48	
49	
50	

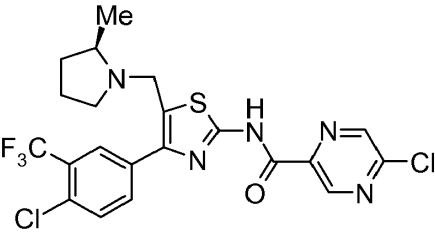
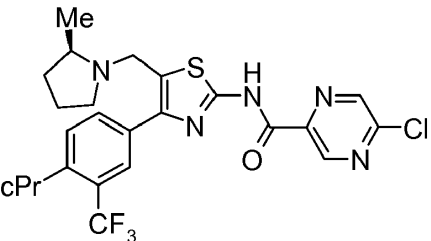
[Tabla 14]

PEj.	Estructura
51	
52	

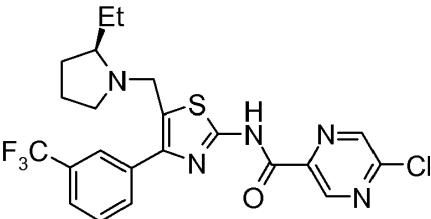
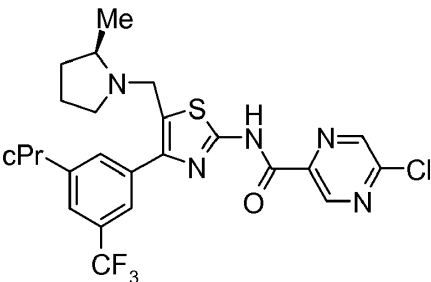
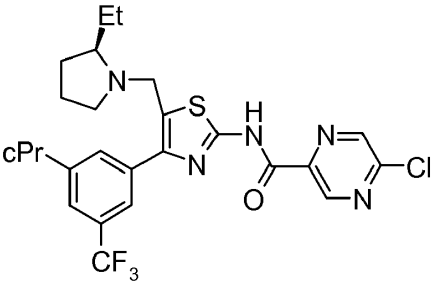
	
53	
54	

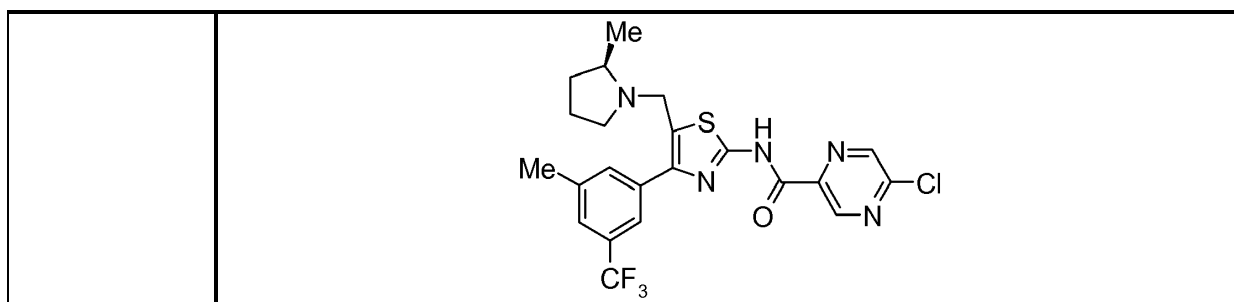
[Tabla 15]

PEj.	Estructura
55	
56	
57	

	
58	

[Tabla 16]

PEj.	Estructura
59	
60	
61	
62	

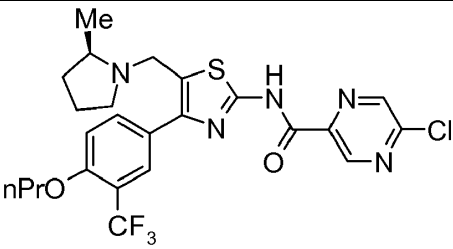
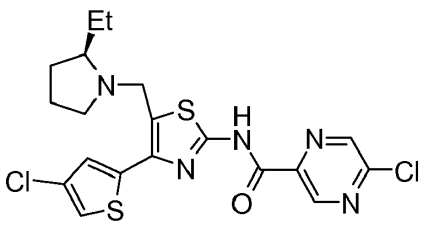
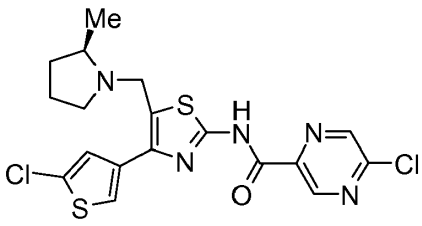
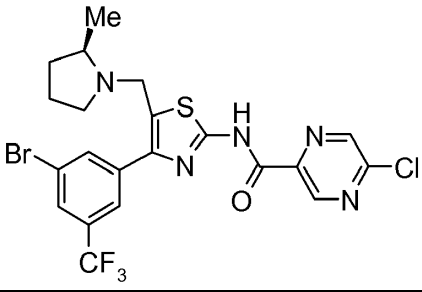
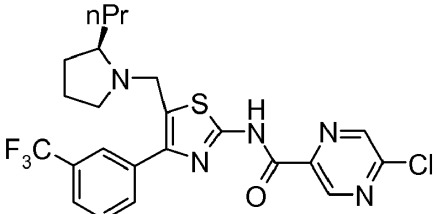


[Tabla 17]

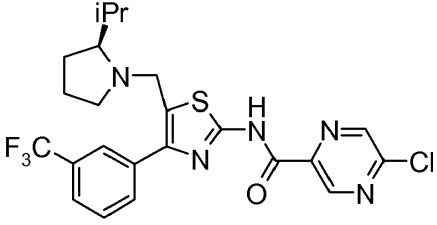
PEj.	Estructura
63	
64	
65	
66	

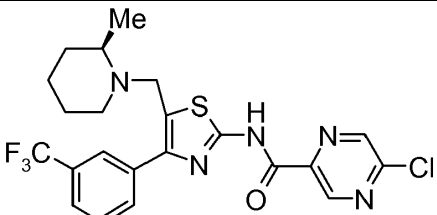
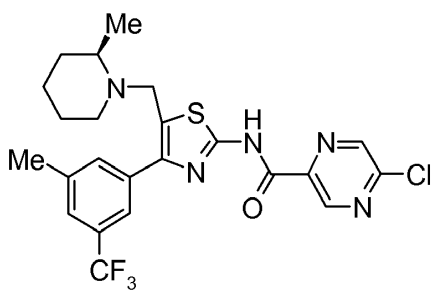
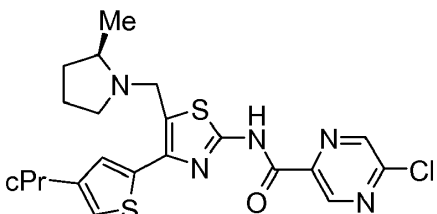
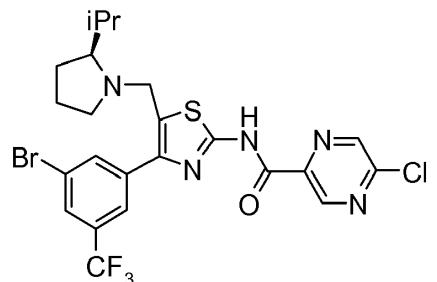
[Tabla 18]

PEj.	Estructura
67	

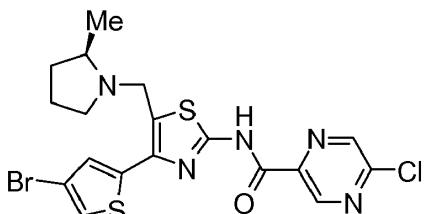
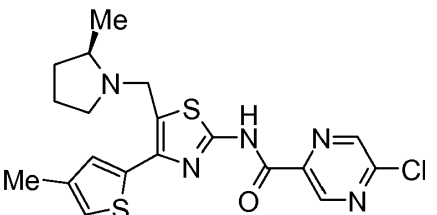
	
68	
69	
70	
71	

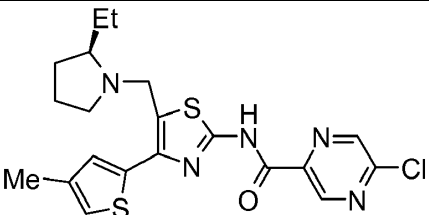
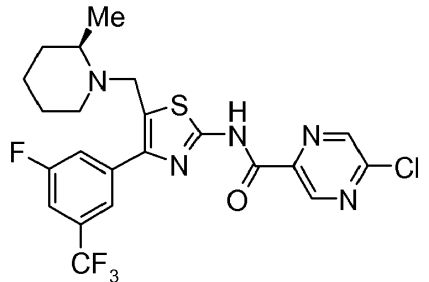
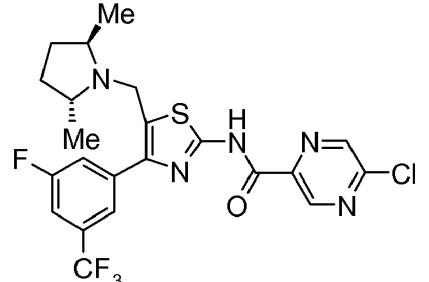
[Tabla 19]

PEj.	Estructura
72	
73	

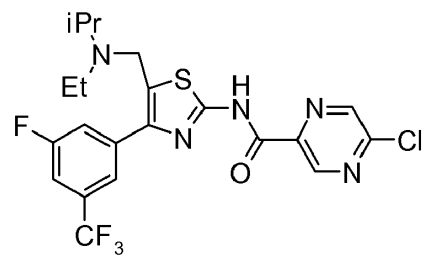
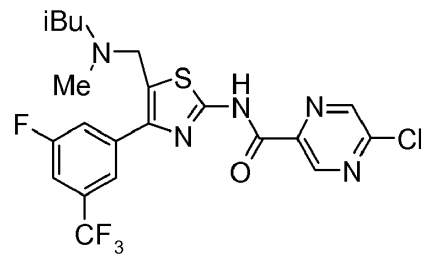
	
74	
75	
76	

[Tabla 20]

PEj.	Estructura
77	
78	
79	

	
80	
81	

[Tabla 21]

PEj.	Estructura
82	
83	
84	

85	
86	

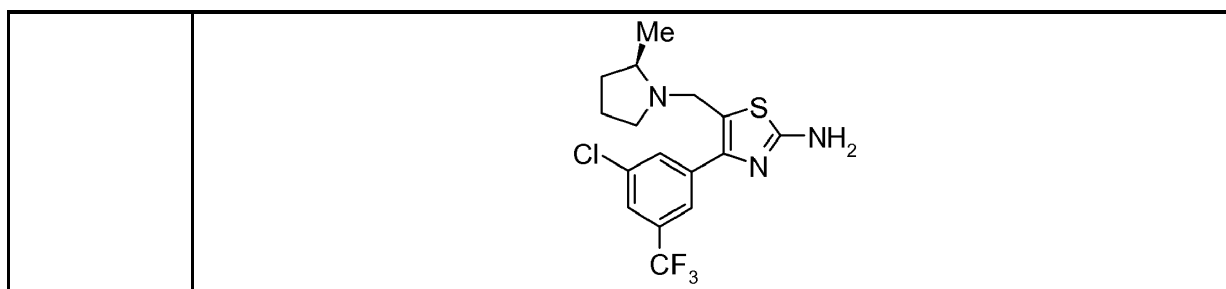
[Tabla 22]

PEj.	Estructura
87	
88	
89	

90	

[Tabla 23]

PEj.	Estructura
91	
92	
93	
94	

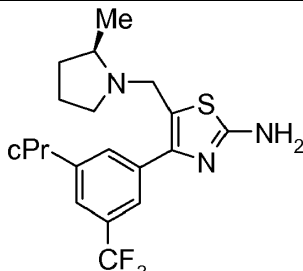
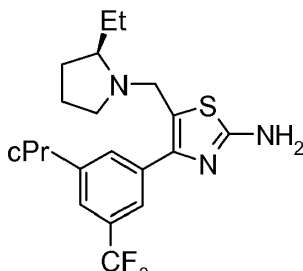
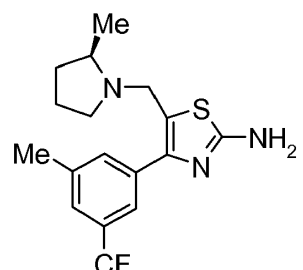
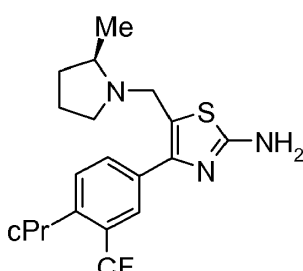


[Tabla 24]

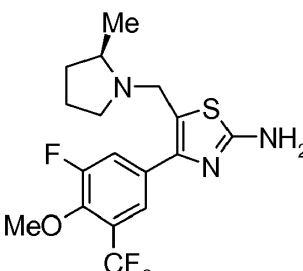
PEj.	Estructura
95	
96	
97	
98	

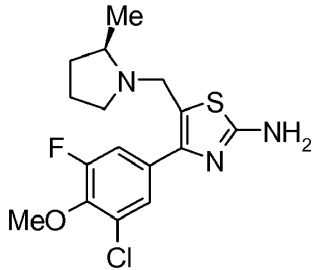
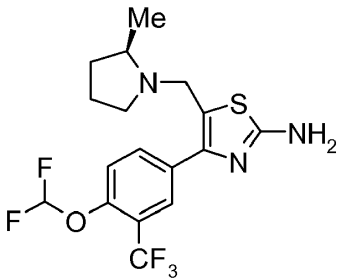
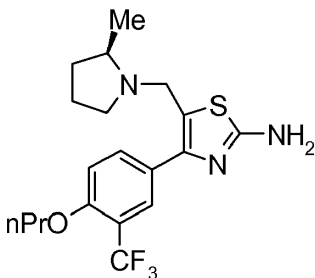
[Tabla 25]

PEj.	Estructura
99	

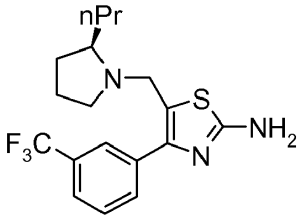
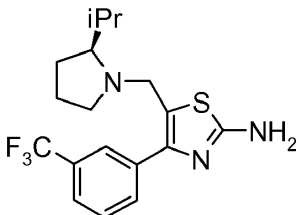
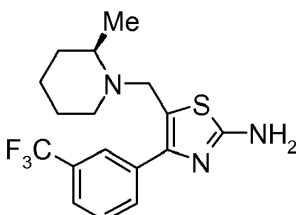
	
100	
101	
102	

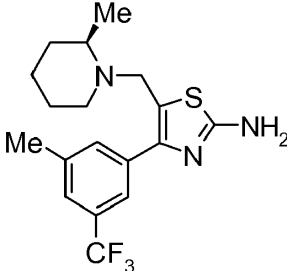
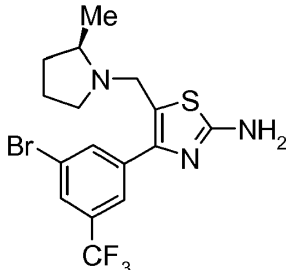
[Tabla 26]

PEj.	Estructura
103	
104	

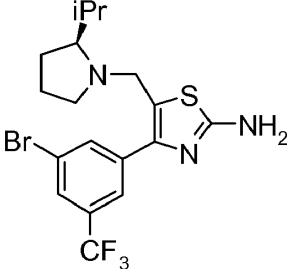
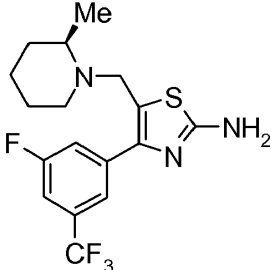
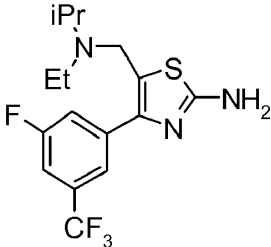
	
105	
106	

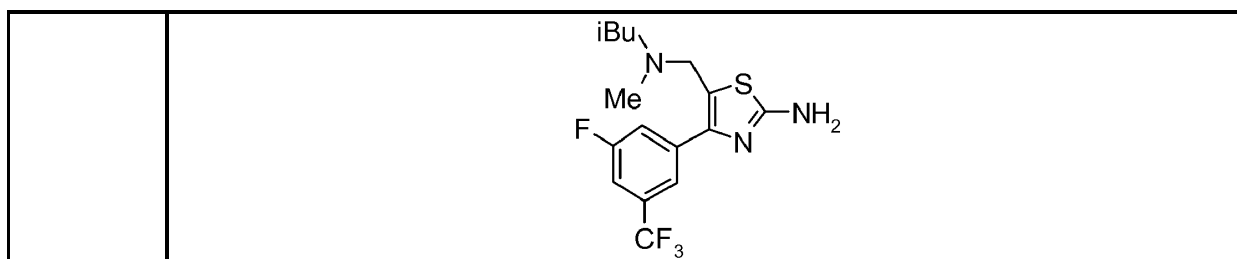
[Tabla 27]

PEj.	Estructura
107	
108	
109	

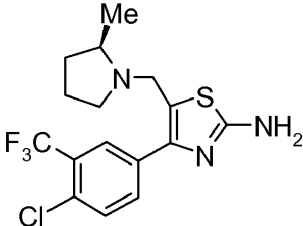
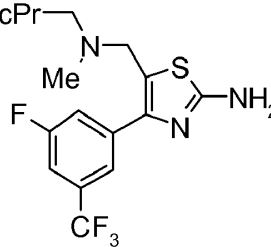
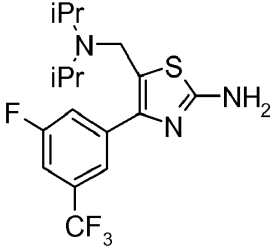
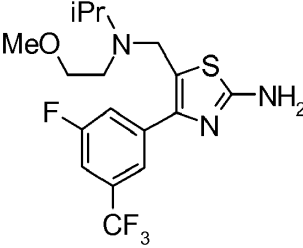
110	
111	

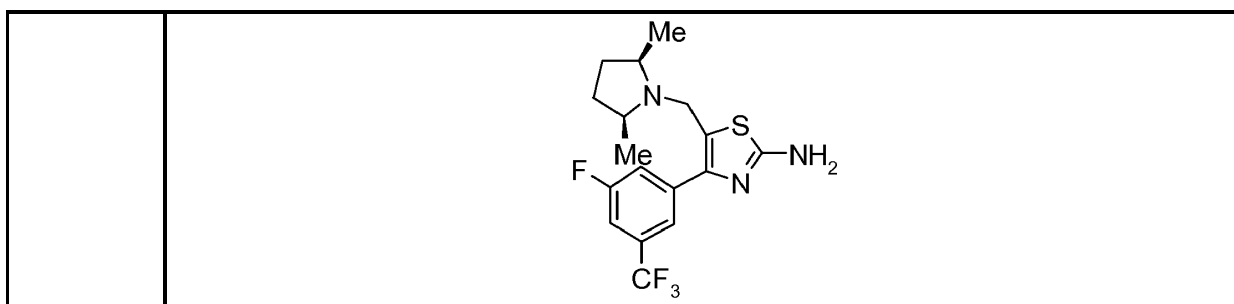
[Tabla 28]

PEj.	Estructura
112	
113	
114	
115	



[Tabla 29]

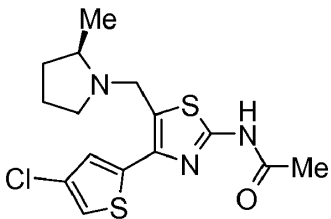
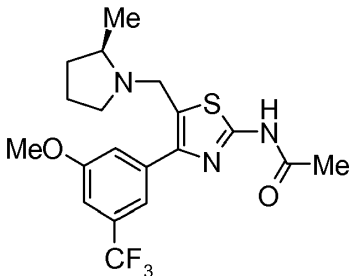
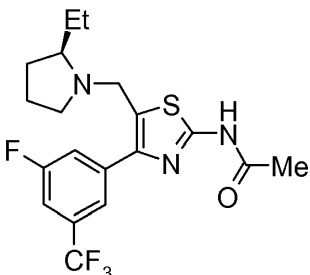
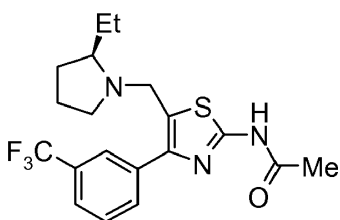
PEj.	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	



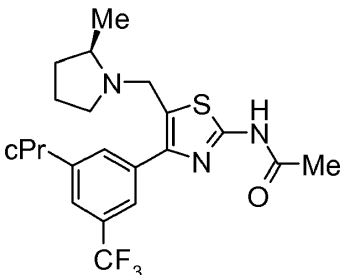
[Tabla 30]

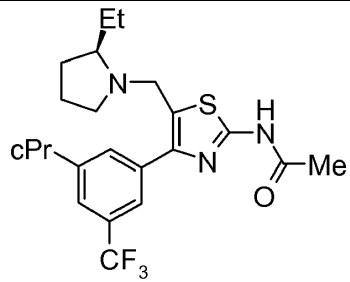
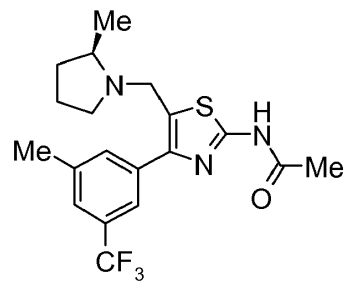
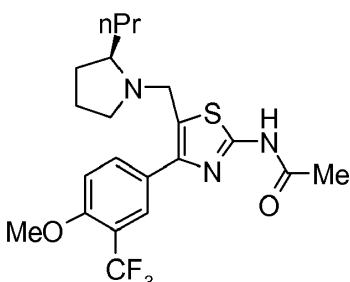
PEj.	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	
126	

[Tabla 31]

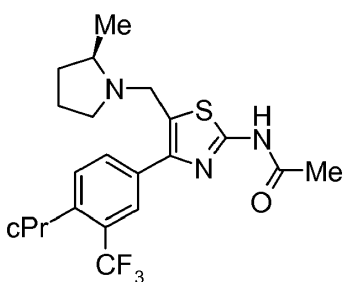
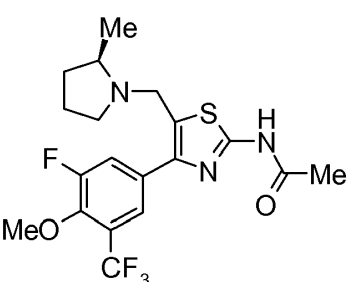
PEj.	Estructura
127	
128	
129	
130	

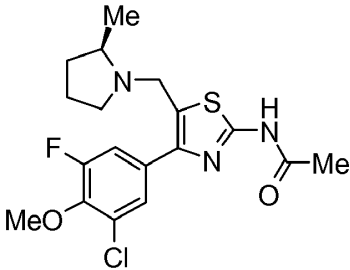
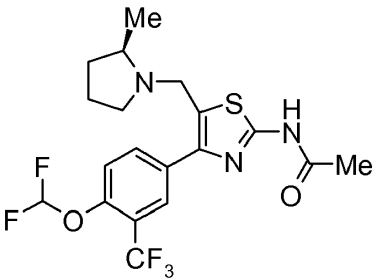
[Tabla 32]

PEj.	Estructura
131	
132	

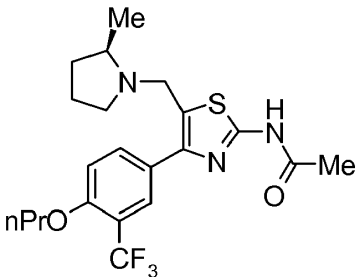
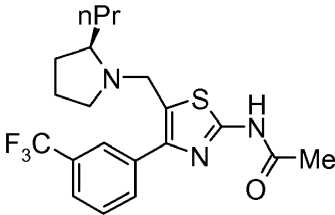
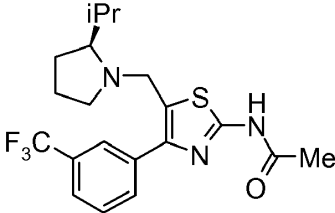
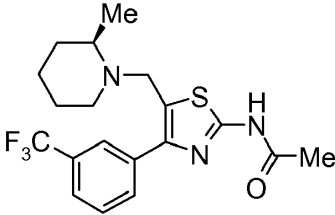
	
133	
134	

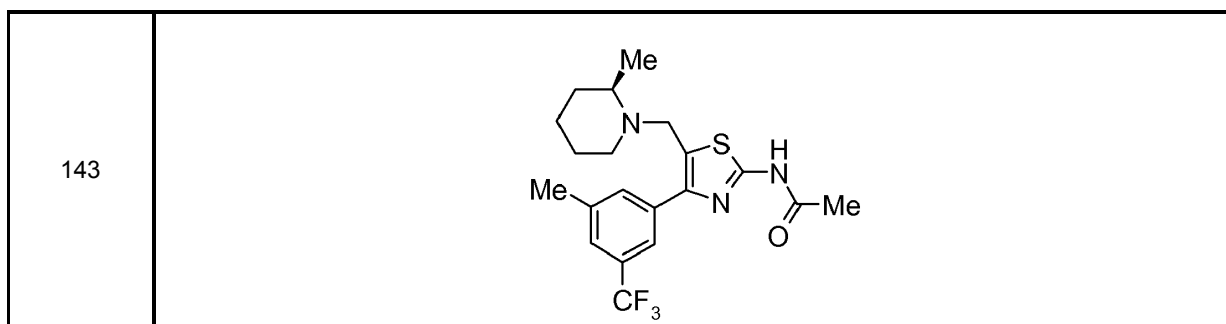
[Tabla 33]

PEj.	Estructura
135	
136	
137	

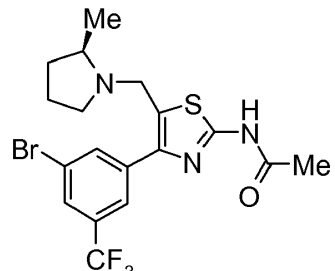
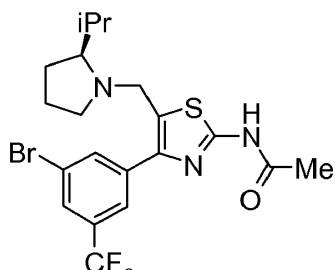
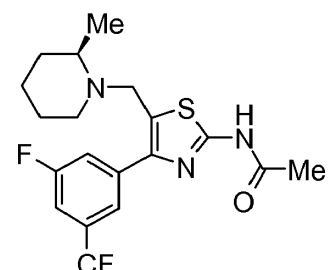
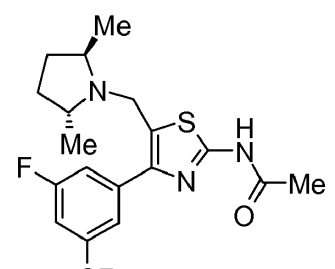
	
138	

[Tabla 34]

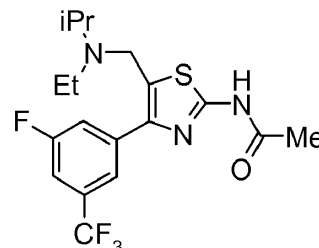
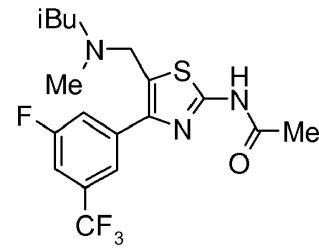
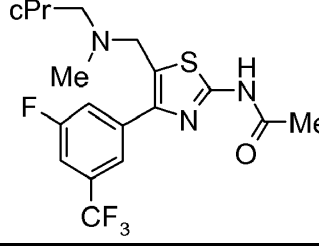
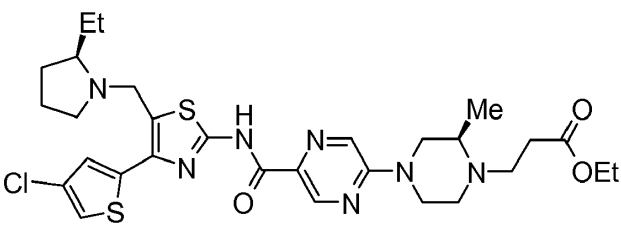
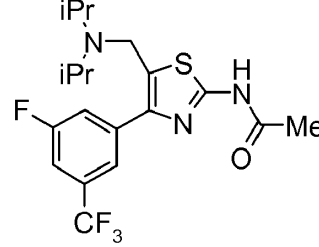
PEj.	Estructura
139	
140	
141	
142	



[Tabla 35]

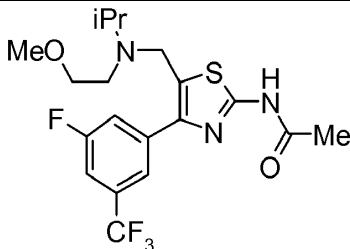
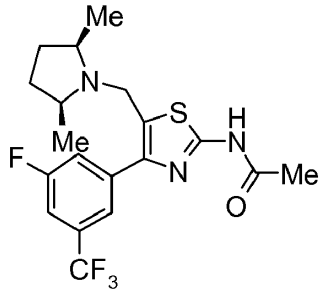
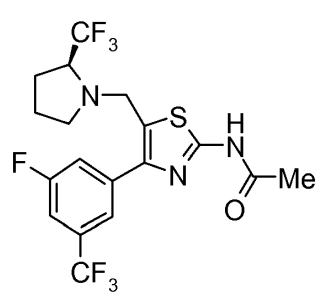
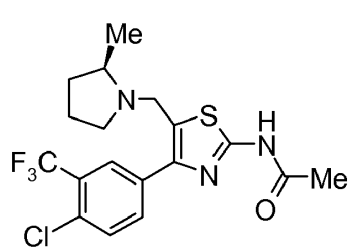
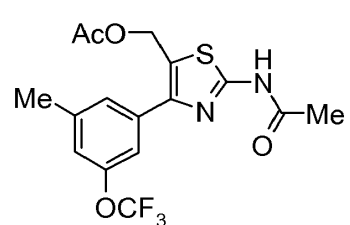
PEj.	Estructura
144	
145	
146	
147	

[Tabla 36]

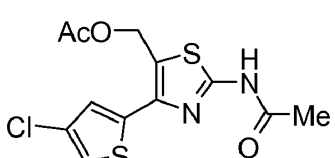
PEj.	Estructura
148	
149	
150	
151	
152	

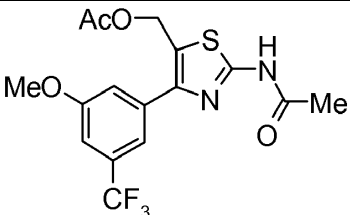
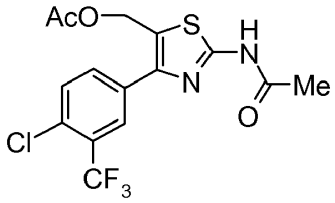
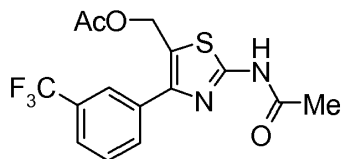
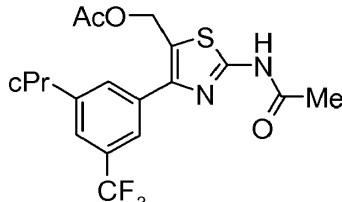
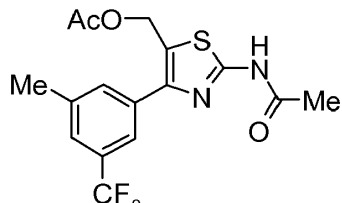
[Tabla 37]

PEj.	Estructura
153	

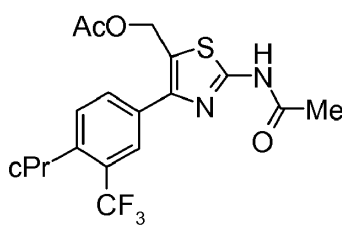
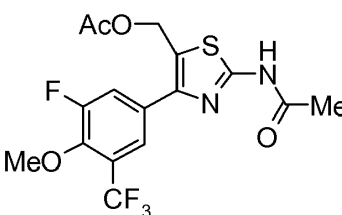
	
154	
155	
156	
157	

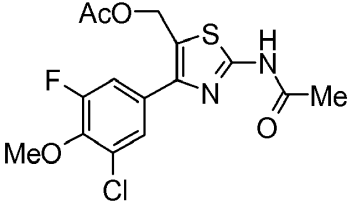
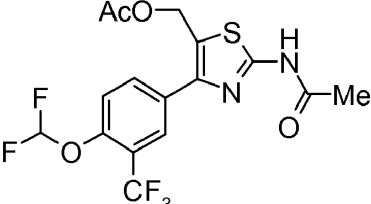
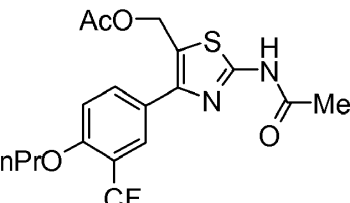
[Tabla 38]

PEj.	Estructura
158	
159	

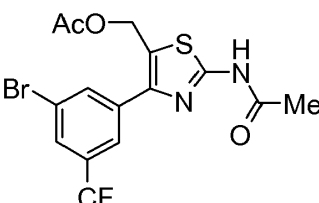
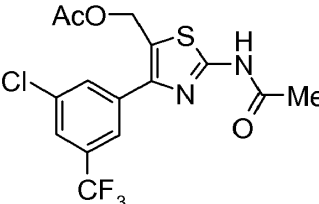
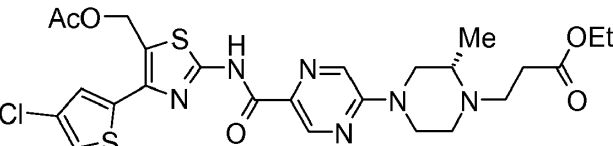
	
160	
161	
162	
163	

[Tabla 39]

PEj.	Estructura
164	
165	

166	
167	
168	

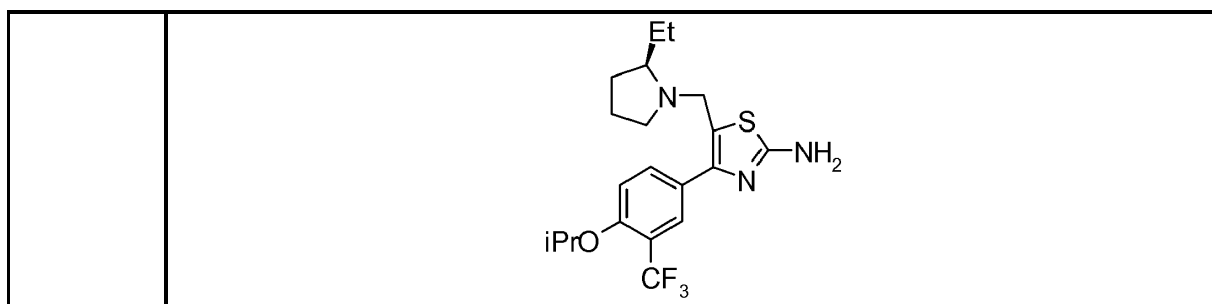
[Tabla 40]

PEj.	Estructura
169	
170	
171	
172	

173	

[Tabla 41]

PEj.	Estructura
174	
175	
176	
177	



[Tabla 42]

PEj.	Estructura
178	
179	
180	
181	
182	

[Tabla 43]

PEj.	Estructura
183	
184	
185	
186	
187	

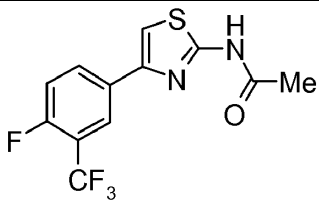
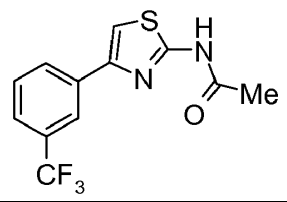
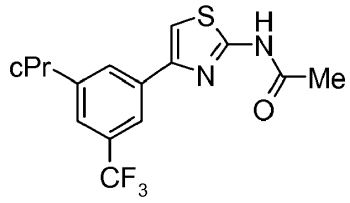
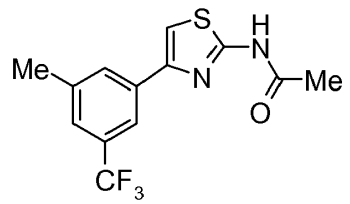
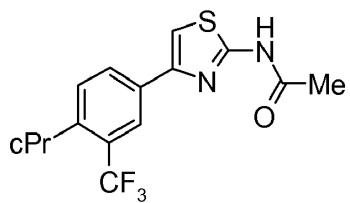
[Tabla 44]

PEj.	Estructura
188	

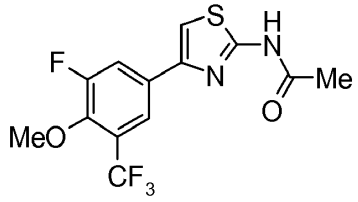
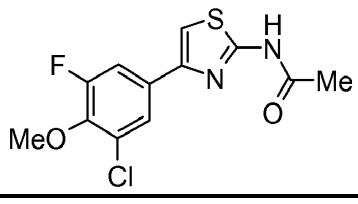
189	
190	
191	
192	
193	

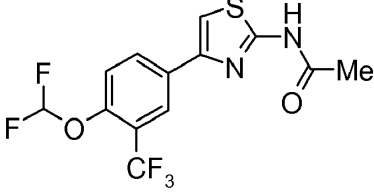
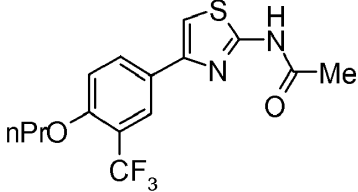
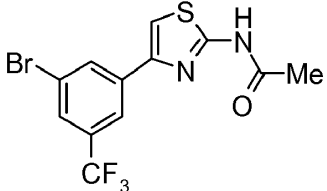
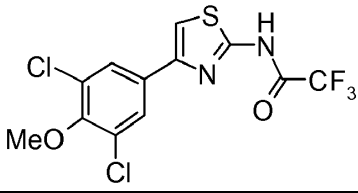
[Tabla 45]

PEj.	Estructura
194	
195	

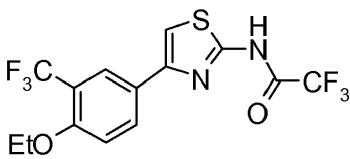
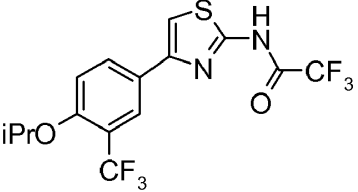
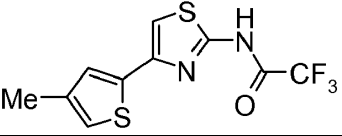
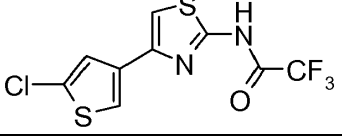
	
196	
197	
198	
199	

[Tabla 46]

PEj.	Estructura
200	
201	
202	

	
203	
204	
205	

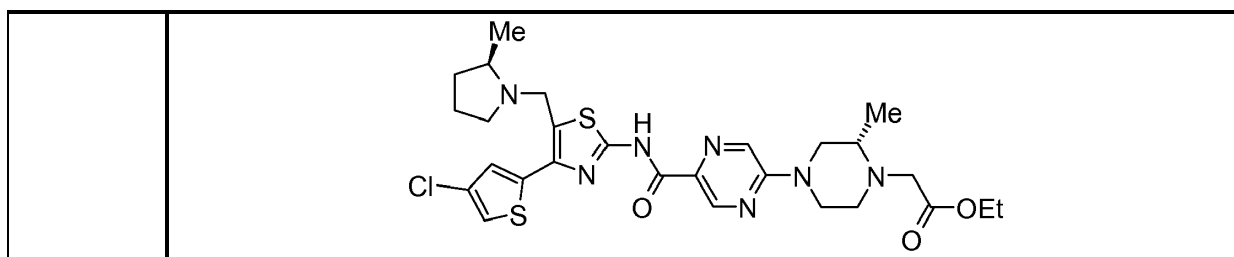
[Tabla 47]

PEj.	Estructura
206	
207	
208	
209	

210	
211	
212	

[Tabla 48]

PEj.	Estructura
213	
214	
215	
216	
217	



[Tabla 49]

PEj.	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	

[Tabla 50]

PEj.	Estructura
223	
224	
225	
226	

[Tabla 51]

PEj.	Estructura
227	
228	

229	
230	
231	

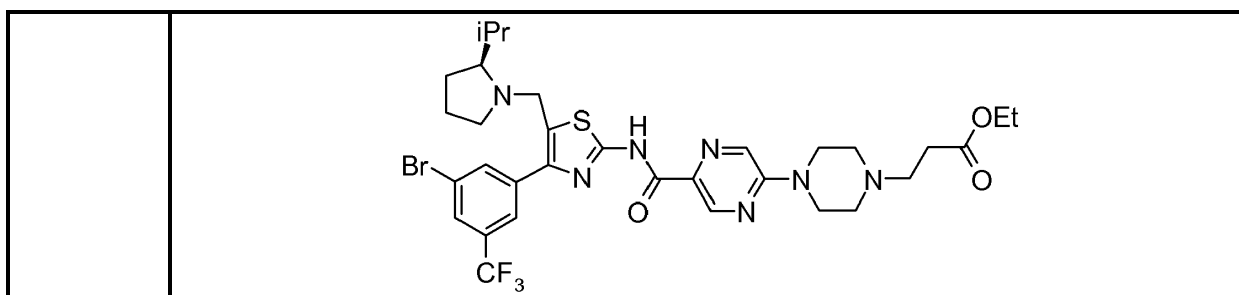
[Tabla 52]

PEj.	Estructura
232	
233	

234	
235	

[Tabla 53]

PEj.	Estructura
236	
237	
238	
239	

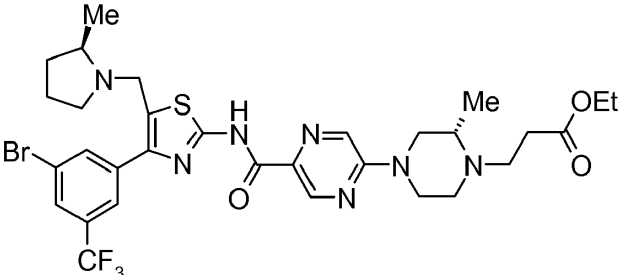
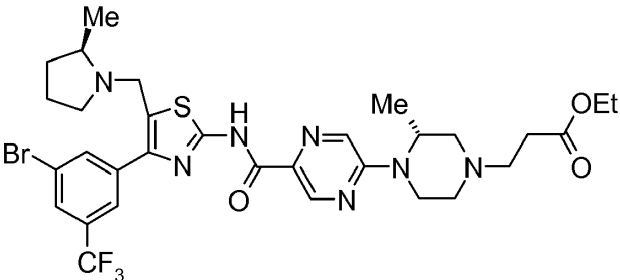
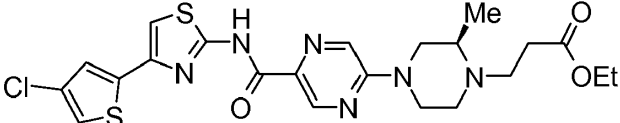
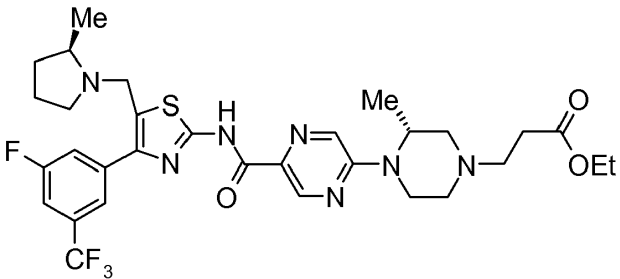


[Tabla 54]

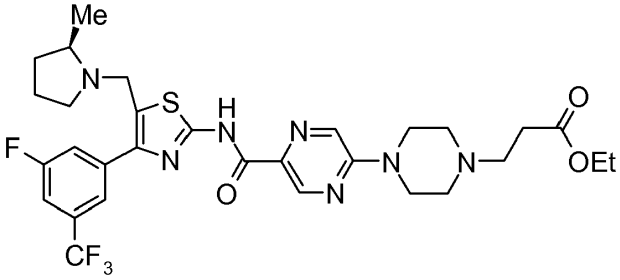
PEj.	Estructura
240	
241	
242	
243	

[Tabla 55]

PEj.	Estructura
------	------------

244	
245	
246	
247	

[Tabla 56]

PEj.	Estructura
248	
249	

250	
251	

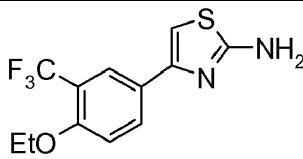
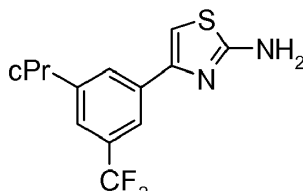
[Tabla 57]

PEj.	Estructura
252	
253	
254	
255	

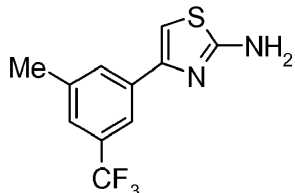
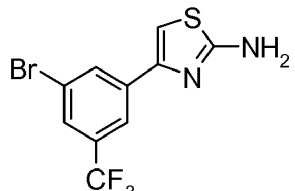
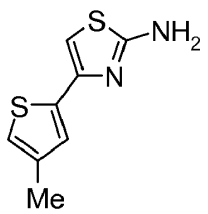
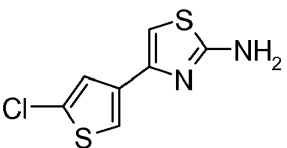
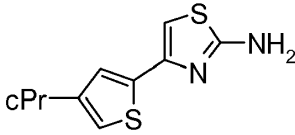
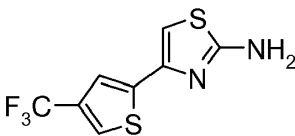
256	
257	

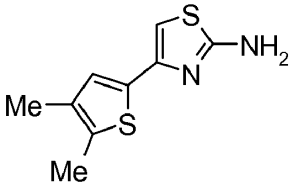
[Tabla 58]

PEj.	Estructura
258	
259	
260	
261	
262	
263	

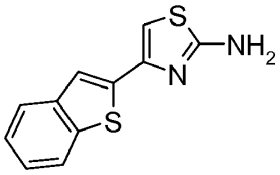
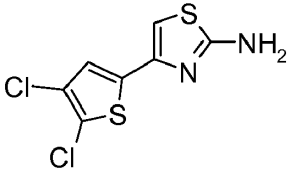
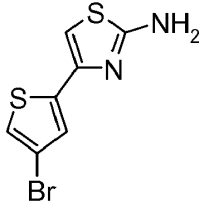
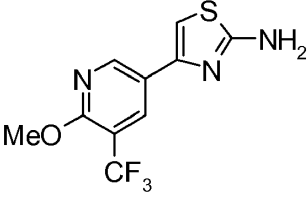
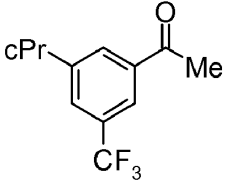
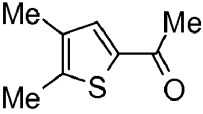
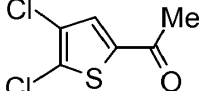
	
264	

[Tabla 59]

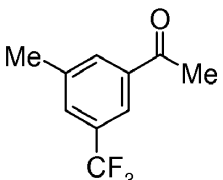
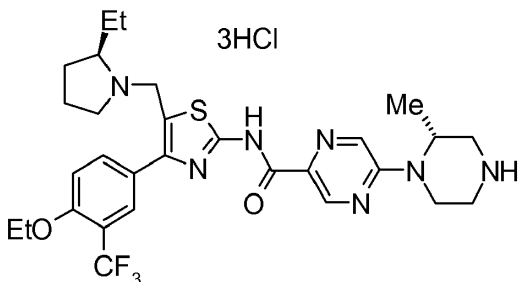
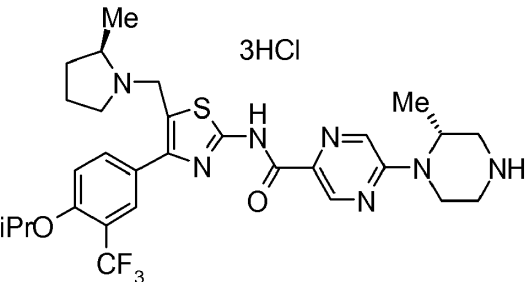
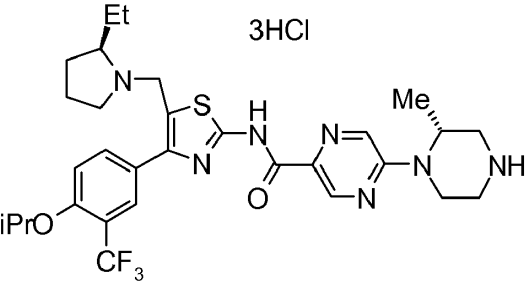
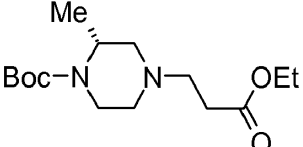
PEj.	Estructura
265	
266	
267	
268	
269	
270	

271	
-----	--

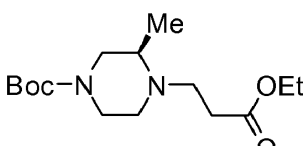
[Tabla 60]

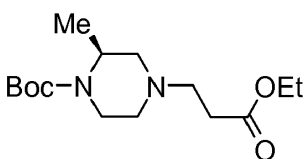
PEj.	Estructura
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

[Tabla 61]

PEj.	Estructura
279	
280	
281	
282	
283	

[Tabla 62]

PEj.	Estructura
284	

285	
-----	--

[Tabla 63]

PEj.	PSyn	Datos
1	PEj.1	ESI +: 500, 502
2	PEj.2	APCI/ESI +: 488
3	PEj.3	RMN-DMSO-d6: 7,55 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,76 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 1,3Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,3Hz), 12,68 (1H, sa)
4	PEj.4	ESI +: 265
5	PEj.5	ESI +: 360
6	PEj.6	ESI +: 374
7	PEj.7	ESI +: 348
8	PEj.8	ESI +: 564
9	PEj.9	ESI +: 201
10	PEj.10	ESI +: 100
11	PEj.11	ESI +: 390
12	PEj.12	ESI +: 418, 420
13	PEj.13	ESI +: 377
14	PEj.14	ESI +: 593, 595
15	PEj.15	ESI +: 389
16	PEj.16	ESI +: 402
17	PEj.17	ESI +: 328
18	PEj.18	ESI +: 618
19	PEj.19	ESI +: 305
20	PEj.20	ESI +: 313, 315
21	PEj.21	ESI +: 664
22	PEj.22	ESI +: 604
23	PEj.23	ESI +: 233
24	PEj.24	ESI +: 501
25	PEj.25	ESI +: 650
26	PEj.26	ESI +: 247
27	PEj.27	ESI +: 200
28	PEj.28	ESI +: 287
29	PEj.29	ESI +: 521, 523
30	PEj.30	ESI +: 263
31	PEj.31	CI +: 195
32	PEj.32	ESI +: 220

[Tabla 64]

PEj.	PSyn	Datos
33	PEj.33	ESI +: 219
34	PEj.34	ESI +: 222
35	PEj.35	ESI +: 250
36	PEj.36	CI +: 256, 258
37	PEj.37	ESI +: 247
38	PEj.38	IE: 228
39	PEj.39	APCI/ESI +: 167
40	PEj.40	IE: 266, 268
41	PEj.41	ESI +: 237
42	PEj.42	ESI +: 311
43	PEj.43	ESI +: 590
44	PEj.44	ESI +: 378 [M + Na] +
45	PEj.45	ESI +: 301
46	PEj.1	ESI +: 512, 514
47	PEj.1	ESI +: 512
48	PEj.1	ESI +: 454
49	PEj.1	ESI +: 512
50	PEj.1	ESI +: 526, 528
51	PEj.1	ESI +: 540, 542
52	PEj.1	ESI +: 540, 542
53	PEj.1	ESI +: 554, 556
54	PEj.1	ESI +: 516, 518
55	PEj.1	ESI +: 500
56	PEj.1	ESI +: 514, 516
57	PEj.1	ESI +: 516, 518
58	PEj.1	ESI +: 522
59	PEj.1	ESI +: 496, 498
60	PEj.1	ESI +: 522, 524
61	PEj.1	ESI +: 536, 538
62	PEj.1	ESI +: 496, 498
63	PEj.1	ESI +: 540, 542
64	PEj.1	ESI +: 530
65	PEj.1	ESI +: 496
66	PEj.1	ESI +: 548

[Tabla 65]

PEj.	PSyn	Datos
67	PEj.1	ESI +: 540
68	PEj.2	ESI +: 468
69	PEj.2	ESI +: 454, 456
70	PEj.2	ESI +: 560, 562
71	PEj.2	ESI +: 510, 512

ES 2 732 066 T3

72	PEj.2	ESI +: 510, 512
73	PEj.2	ESI +: 496, 498
74	PEj.2	ESI +: 510, 512
75	PEj.2	APCI/ESI +: 460
76	PEj.2	ESI +: 588, 590
77	PEj.2	APCI/ESI +: 498
78	PEj.3	ESI +: 434, 436
79	PEj.3	ESI +: 448, 450
80	PEj.3	ESI +: 514, 516
81	PEj.3	ESI +: 514, 516
82	PEj.3	ESI +: 502, 504
83	PEj.3	ESI +: 502, 504
84	PEj.3	ESI +: 500, 502
85	PEj.3	ESI +: 514, 516
86	PEj.3	ESI +: 502, 504
87	PEj.3	ESI +: 554, 556
88	PEj.3	ESI +: 468, 470
89	PEj.3	ESI +: 513, 515
90	PEj.3	ESI +: 415, 417
91	PEj.5	ESI +: 372
92	PEj.5	ESI -: 312
93	PEj.5	ESI +: 372
94	PEj.5	ESI +: 376, 378
95	PEj.5	ESI +: 360
96	PEj.5	ESI +: 374
97	PEj.5	ESI +: 400
98	PEj.5	ESI +: 356
99	PEj.5	ESI +: 382
100	PEj.5	ESI +: 396

[Tabla 66]

PEj.	PSyn	Datos
101	PEj.5	ESI +: 356
102	PEj.5	ESI +: 382
103	PEj.5	RMN-DMSO-d6: 1,11 (3H, d, J = 6Hz), 1,30-1,41 (1H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m) m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,18 (1H, d, J = 14Hz), 3,97 (3H, d, J = 2Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,98 (2H, sa), 7,87 (1H, sa), 8,02 (1H, dd, J = 13, 2Hz)
104	PEj.5	RMN-DMSO-d6: 1,14 (3H, d, J = 6Hz), 1,30-1,42 (1H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 14Hz), 3,91 (3H, d, J = 1 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,93 (2H, sa), 7,63 (1H, dd, J = 13, 2Hz), 7,72 (1H, t, J = 2Hz)
105	PEj.5	RMN-DMSO-d6: 1,08 (3H, d, J = 6Hz), 1,29-1,41 (1H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,34-2,45 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 14 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14 Hz), 6,96 (2H, sa), 7,42 (1H, t, J = 73Hz), 7,48 (1H, d, J = 9Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9,2Hz), 8,14 (1H, d, J = 2Hz)

ES 2 732 066 T3

106	PEj.5	ESI +: 400
107	PEj.5	ESI +: 370
108	PEj.5	ESI +: 370
109	PEj.5	ESI +: 356
110	PEj.5	ESI +: 370
111	PEj.5	ESI +: 420, 422
112	PEj.5	ESI +: 448, 450
113	PEj.6	ESI +: 374
114	PEj.6	ESI +: 362
115	PEj.6	ESI +: 362
116	PEj.7	ESI +: 376, 378
117	PEj.7	ESI +: 360
118	PEj.7	ESI +: 376
119	PEj.7	ESI +: 392
120	PEj.7	ESI +: 374
121	PEj.7	ESI +: 414
122	PEj.9	ESI +: 201

[Tabla 67]

PEj.	PSyn	Datos
123	PEj.9	ESI +: 201
124	PEj.9	ESI +: 201
125	PEj.9	ESI +: 187
126	PEj.11	ESI +: 414
127	PEj.11	ESI +: 356
128	PEj.11	ESI +: 414
129	PEj.11	ESI +: 416
130	PEj.11	ESI +: 398
131	PEj.11	ESI +: 424
132	PEj.11	ESI +: 438
133	PEj.11	ESI +: 398
134	PEj.11	ESI +: 442
135	PEj.11	ESI +: 424
136	PEj.11	APCI/ESI +: 432
137	PEj.11	APCI/ESI +: 398
138	PEj.11	ESI +: 450
139	PEj.11	ESI +: 442
140	PEj.11	ESI +: 412
141	PEj.11	ESI +: 412
142	PEj.11	ESI +: 398
143	PEj.11	ESI +: 412
144	PEj.11	ESI +: 462, 464
145	PEj.11	ESI +: 490, 492

ES 2 732 066 T3

146	PEj.11	ESI +: 416
147	PEj.11	ESI +: 416
148	PEj.11	ESI +: 404
149	PEj.11	ESI +: 404
150	PEj.11	ESI +: 402
151	PEj.18	ESI +: 632, 634
152	PEj.11	ESI +: 418
153	PEj.11	ESI +: 434
154	PEj.11	ESI +: 416
155	PEj.11	ESI +: 456
156	PEj.12	ESI +: 418, 420

[Tabla 68]

PEj.	PSyn	Datos
157	PEj.13	ESI +: 389
158	PEj.13	ESI +: 331
159	PEj.13	ESI +: 389
160	PEj.13	ESI +: 393
161	PEj.13	ESI +: 359
162	PEj.13	ESI +: 399
163	PEj.13	ESI +: 373
164	PEj.13	ESI +: 399
165	PEj.13	APCI/ESI +: 407
166	PEj.13	APCI/ESI +: 373
167	PEj.13	ESI +: 425
168	PEj.13	ESI +: 417
169	PEj.13	ESI +: 437, 439
170	PEj.13	ESI +: 393, 395
171	PEj.14	ESI +: 593, 595
172	PEj.16	ESI +: 402
173	PEj.17	ESI +: 372
174	PEj.17	ESI +: 386
175	PEj.17	ESI +: 400
176	PEj.17	ESI +: 400
177	PEj.17	ESI +: 414
178	PEj.17	ESI +: 294
179	PEj.17	ESI +: 308
180	PEj.17	ESI +: 314
181	PEj.17	APCI/ESI +: 320
182	PEj.17	APCI/ESI +: 348
183	PEj.17	APCI/ESI +: 358, 360
184	PEj.17	ESI +: 362
185	PEj.17	ESI +: 373

ES 2 732 066 T3

186	PEj.17	ESI +: 328, 330
187	PEj.18	ESI -: 510
188	PEj.18	ESI +: 526
189	PEj.19	ESI +: 321
190	PEj.19	ESI +: 317

[Tabla 69]

PEj.	PSyn	Datos
191	PEj.19	ESI +: 317
192	PEj.19	ESI +: 259
193	PEj.19	ESI +: 321
194	PEj.19	ESI +: 317
195	PEj.19	ESI +: 305
196	PEj.19	ESI +: 287
197	PEj.19	ESI +: 327
198	PEj.19	ESI +: 301
199	PEj.19	ESI +: 327
200	PEj.19	ESI +: 335
201	PEj.19	ESI +: 301
202	PEj.19	ESI +: 353
203	PEj.19	ESI +: 345
204	PEj.19	ESI +: 365, 367
205	PEj.20	RMN-DMSO-d6: 3,87 (3H, s), 8,01 (1H, s), 8,05 (2H, s)
206	PEj.20	ESI +: 385
207	PEj.20	ESI +: 399
208	PEj.20	ESI +: 293
209	PEj.20	ESI +: 313, 315
210	PEj.20	APCI/ESI +: 319
211	PEj.20	APCI/ESI +: 347
212	PEj.20	APCI/ESI +: 357
213	PEj.20	ESI +: 372
214	PEj.21	RMN-DMSO-d6: 1,13-1,26 (9H, m), 1,34-1,45 (1H, m), 1,60-1,76 (2H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,45-2,70 (5H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,92-2,99 (1H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 4,01-4,14 (2H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 4,66-4,78 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,1Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2Hz), 11,57 (1H, s)
215	PEj.21	ESI -: 616
216	PEj.22	ESI +: 604
217	PEj.22	ESI +: 604
218	PEj.24	ESI +: 541, 543

[Tabla 70]

PEj.	PSyn	Datos
------	------	-------

ES 2 732 066 T3

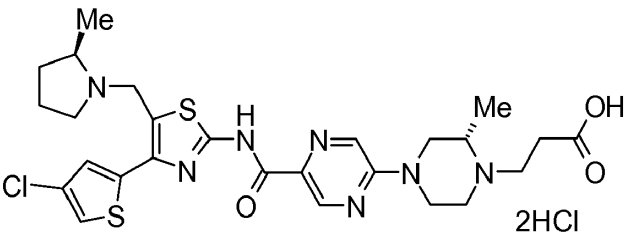
219	PEj.24	ESI +: 523
220	PEj.29	ESI +: 676
221	PEj.29	ESI +: 666, 668
222	PEj.29	ESI +: 666, 668
223	PEj.29	ESI +: 652, 654
224	PEj.29	ESI +: 652, 654
225	PEj.29	ESI +: 666, 668
226	PEj.29	ESI +: 664
227	PEj.29	ESI +: 666, 668
228	PEj.29	ESI +: 664
229	PEj.29	ESI +: 690
230	PEj.29	ESI +: 618, 620
231	PEj.29	ESI +: 618
232	PEj.29	ESI +: 664
233	PEj.29	ESI +: 690
234	PEj.29	ESI +: 618
235	PEj.29	ESI +: 618
236	PEj.29	ESI +: 710, 712
237	PEj.29	ESI +: 632, 634
238	PEj.29	ESI +: 632, 634
239	PEj.29	ESI +: 738, 740
240	PEj.29	ESI +: 752, 754
241	PEj.29	ESI +: 752, 754
242	PEj.29	ESI +: 752, 754
243	PEj.29	ESI +: 738, 740
244	PEj.29	ESI +: 724, 726
245	PEj.29	ESI +: 724, 726
246	PEj.29	ESI -: 519, 521
247	PEj.29	ESI +: 664
248	PEj.29	ESI +: 650
249	PEj.29	ESI +: 663
250	PEj.30	ESI +: 245
251	PEj.30	ESI +: 279
252	PEj.30	ESI +: 279, 281

[Tabla 71]

PEj.	PSyn	Datos
253	PEj.30	ESI +: 263
254	PEj.30	ESI +: 275
255	PEj.30	ESI +: 275
256	PEj.30	ESI +: 303
257	PEj.30	ESI +: 303
258	PEj.30	ESI +: 259, 261

259	PEj.30	ESI +: 275
260	PEj.30	ESI +: 285
261	PEj.30	ESI +: 293
262	PEj.30	ESI +: 275
263	PEj.30	ESI +: 289
264	PEj.30	ESI +: 285
265	PEj.30	ESI +: 259
266	PEj.30	ESI +: 323, 325
267	PEj.30	ESI +: 197
268	PEj.30	ESI +: 217, 219
269	PEj.30	APCI/ESI +: 223
270	PEj.30	APCI/ESI +: 251
271	PEj.30	ESI +: 211
272	PEj.30	ESI +: 233
273	PEj.30	ESI +: 251, 253
274	PEj.30	APCI/ESI +: 261, 263
275	PEj.30	ESI +: 276
276	PEj.38	IE: 228
277	PEj.40	ESI +: 155
278	PEj.40	IE: 194, 196
279	PEj.41	IE: 202
280	PEj.43	ESI +: 604
281	PEj.43	ESI +: 604
282	PEj.43	ESI +: 618
283	PEj.45	ESI +: 301
284	PEj.45	ESI +: 301
285	PEj.45	ESI +: 301

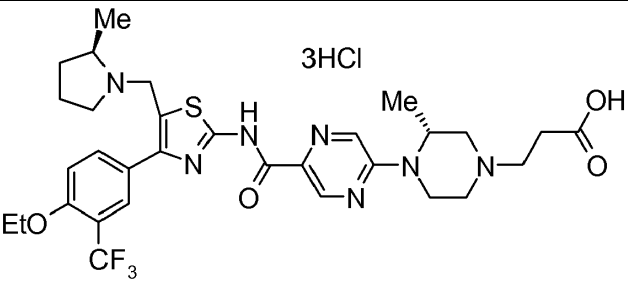
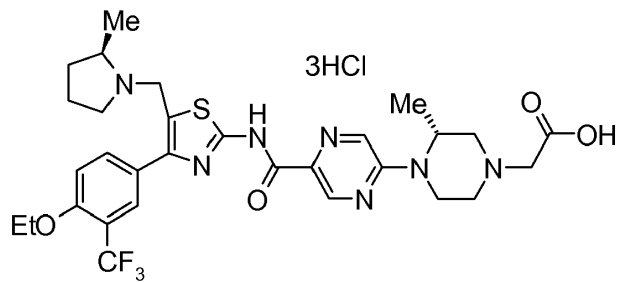
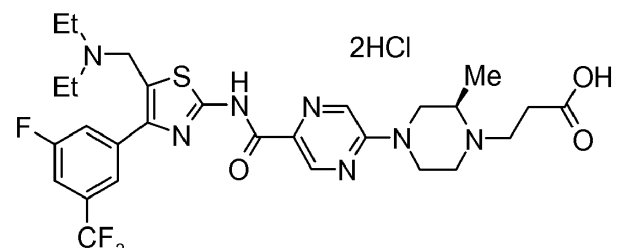
[Tabla 72]

Ej.	Estructura
1	
2	

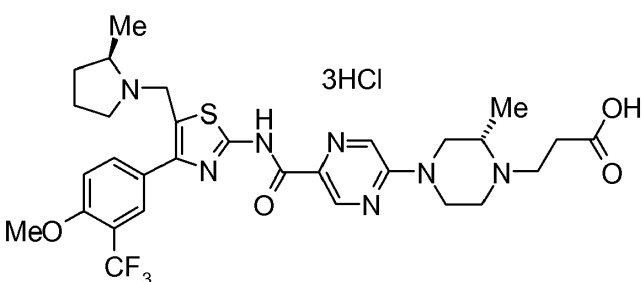
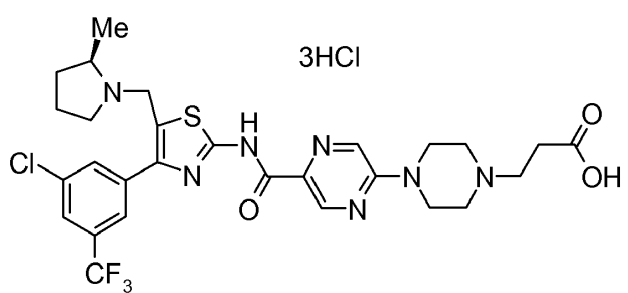
3	
4	
5	

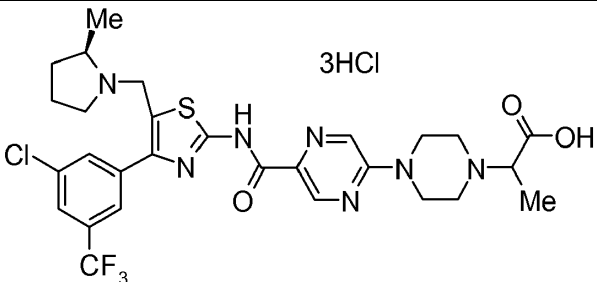
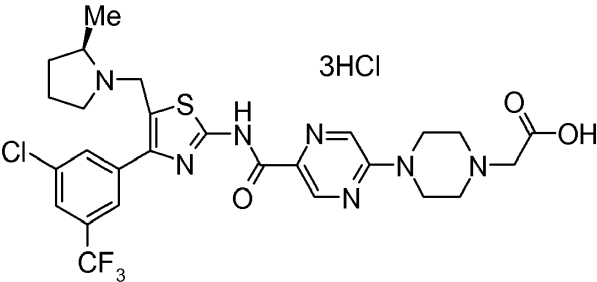
[Tabla 73]

Ej.	Estructura
6	
7	

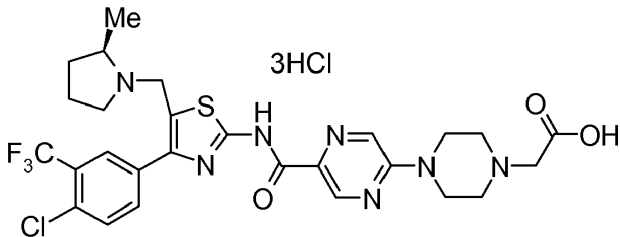
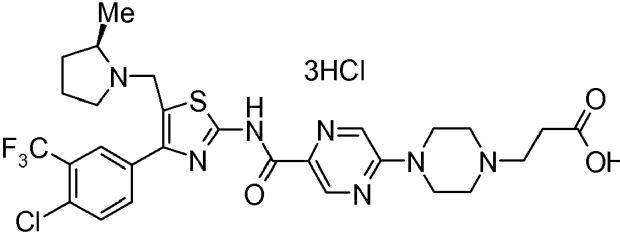
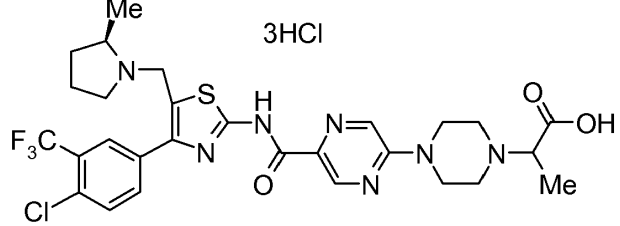
	
8	
9	

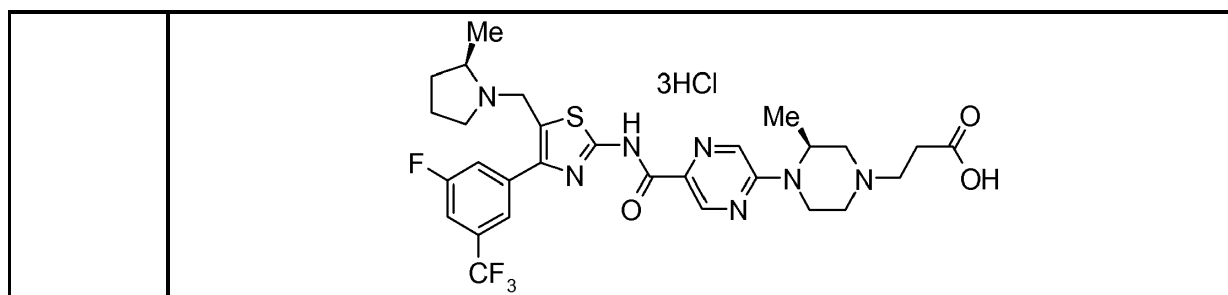
[Tabla 74]

Ej.	Estructura
10	
11	
12	

	
13	

[Tabla 75]

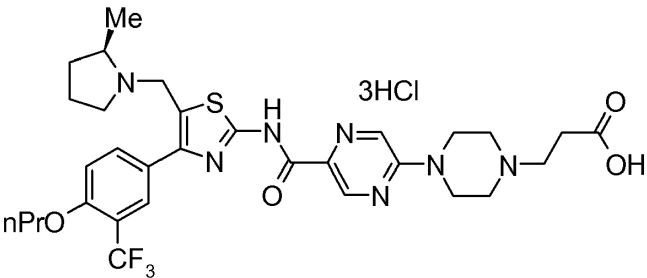
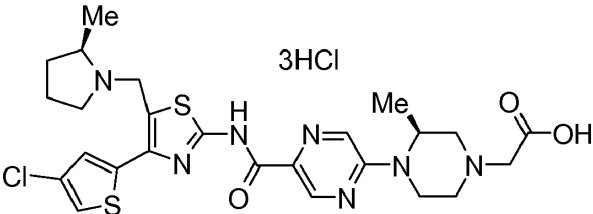
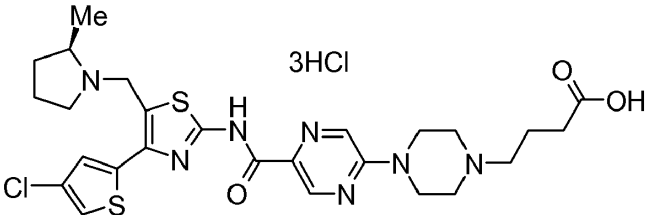
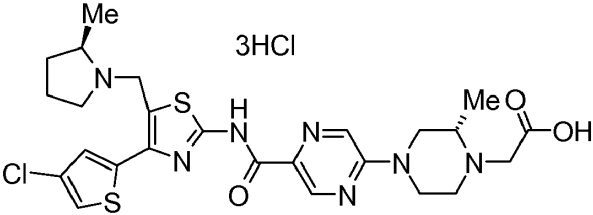
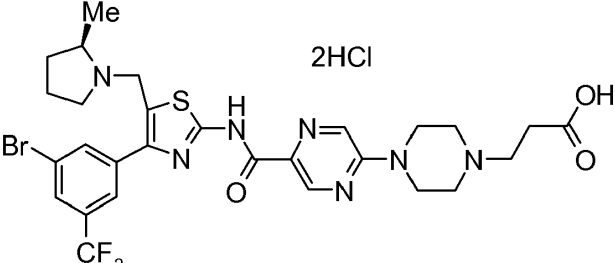
Ej.	Estructura
14	
15	
16	
17	



[Tabla 76]

Ej.	Estructura
18	
19	
20	
21	
22	

[Tabla 77]

Ej.	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	

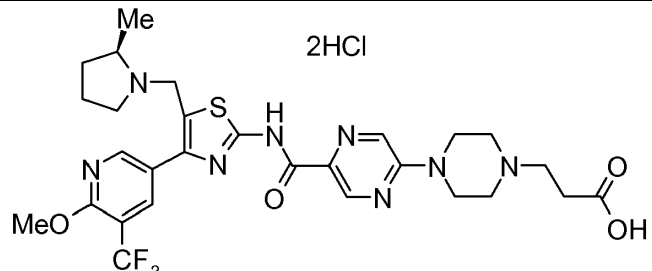
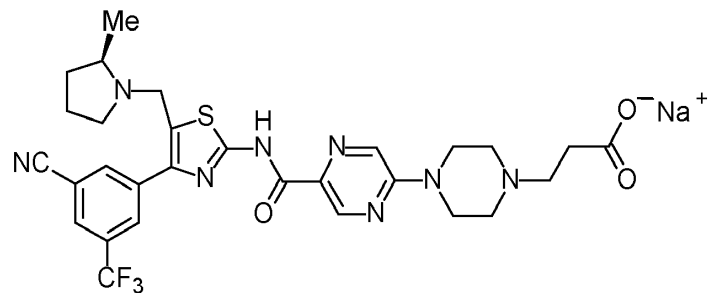
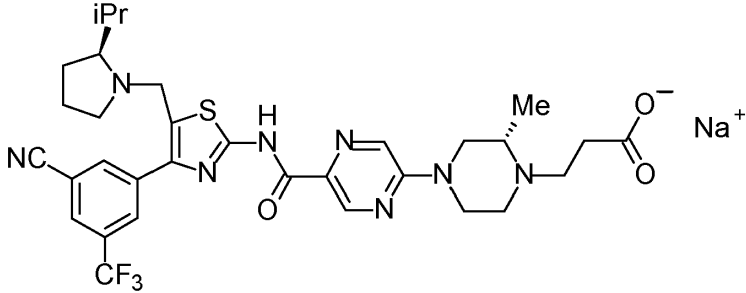
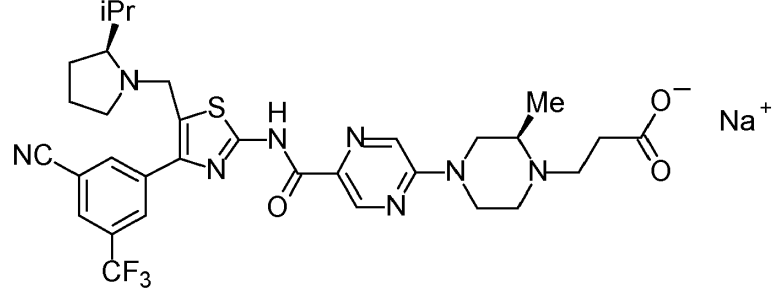
[Tabla 78]

Ej.	Estructura
28	

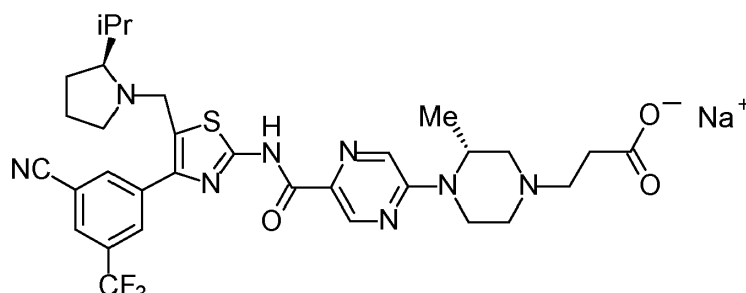
	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
29	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
30	<p style="text-align: center;">2HCl</p>
31	<p style="text-align: center;">2HCl</p>
32	<p style="text-align: center;">2HCl</p>

[Tabla 79]

Ej.	Estructura
33	

	 <p>2HCl</p>
34	
35	
36	

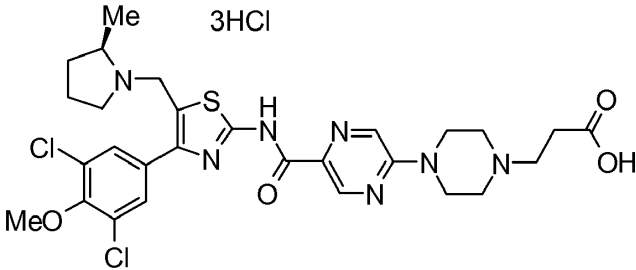
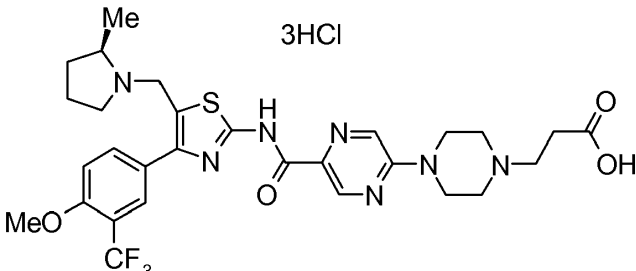
[Tabla 80]

Ej.	Estructura
37	
38	

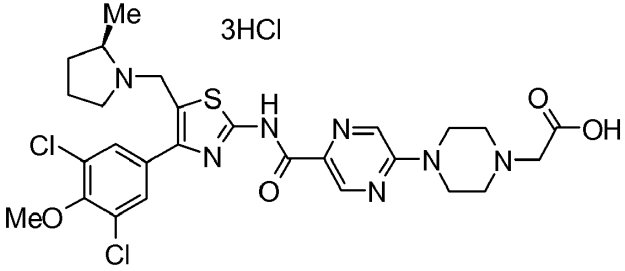
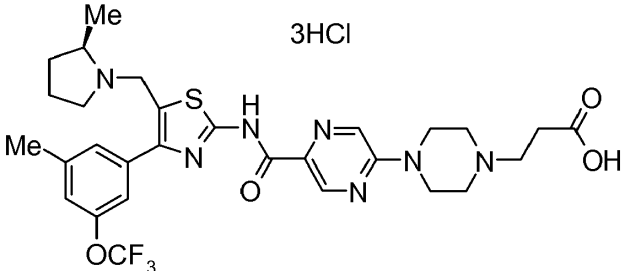
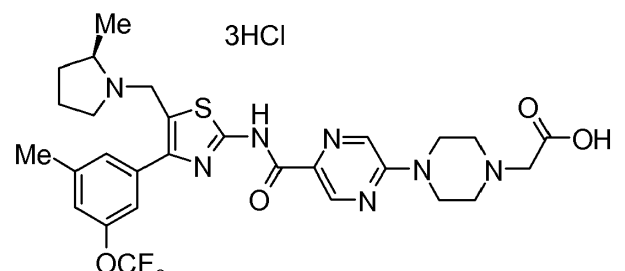
39	
40	

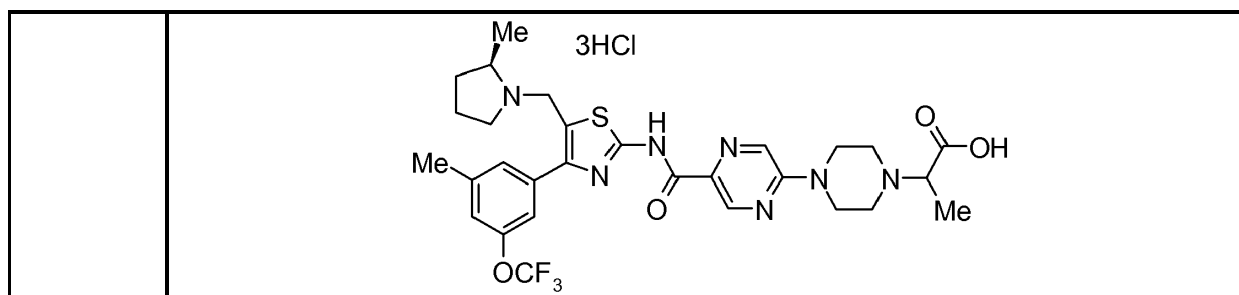
[Tabla 81]

Ej.	Estructura
41	<p>3HCl</p>
42	<p>3HCl</p>
43	

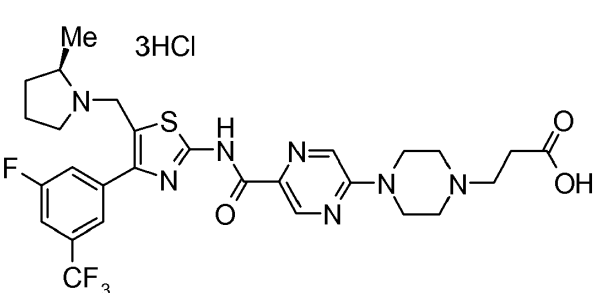
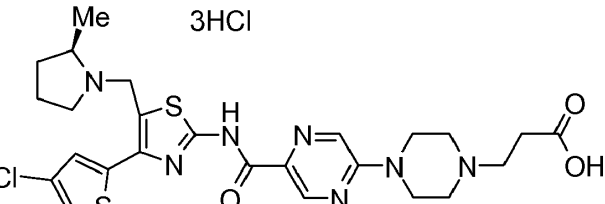
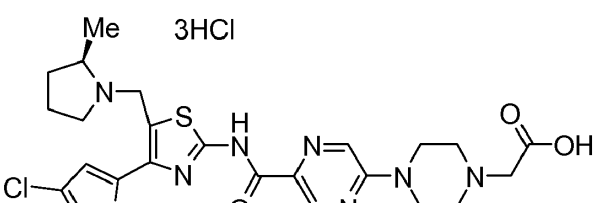
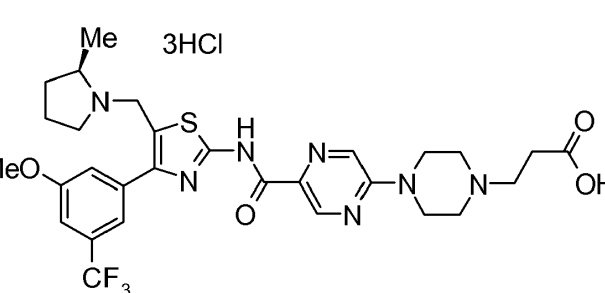
	
44	

[Tabla 82]

Ej.	Estructura
45	
46	
47	
48	



[Tabla 83]

Ej.	Estructura
49	
50	
51	
52	

[Tabla 84]

Ej.	Estructura
53	

	<p>3HCl</p>
54	<p>3HCl</p>
55	<p>3HCl</p>
56	<p>3HCl</p>

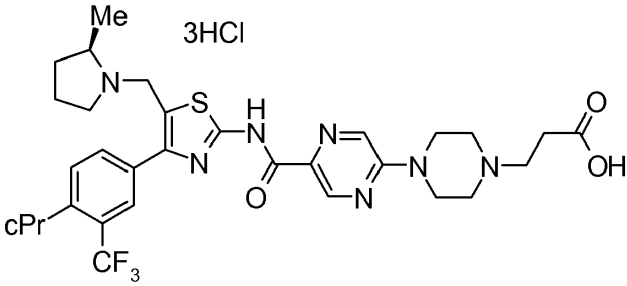
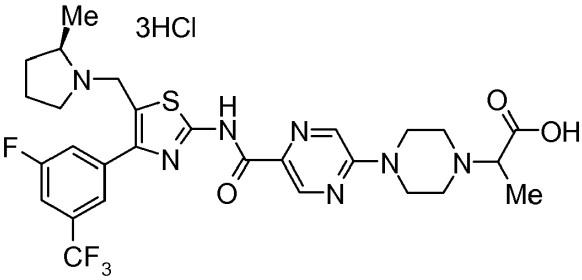
[Tabla 85]

Ej.	Estructura
57	<p>3HCl</p>
58	

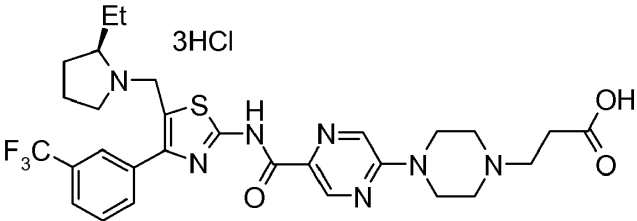
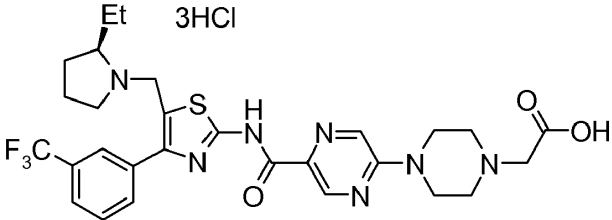
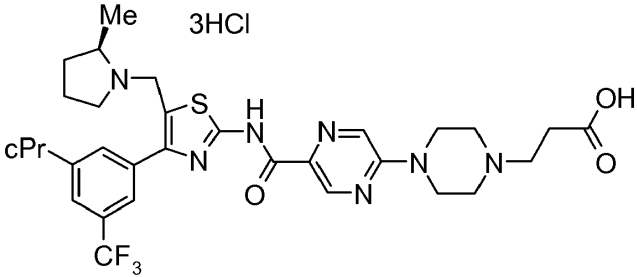
	<p>3HCl</p>
59	<p>3HCl</p>
60	<p>3HCl</p>

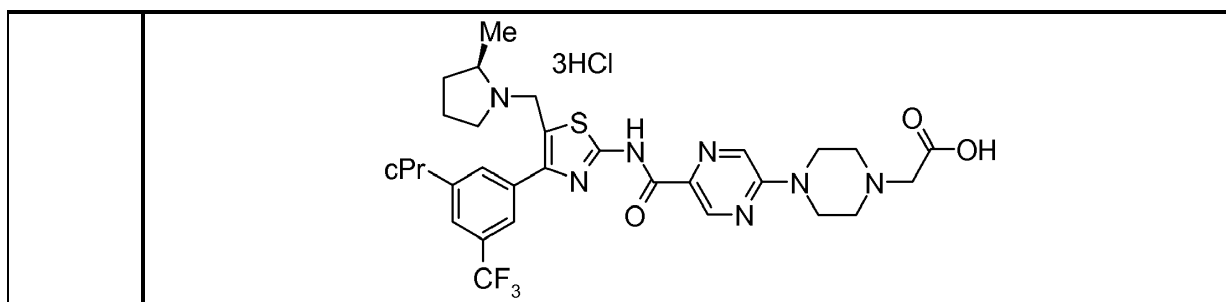
[Tabla 86]

Ej.	Estructura
61	<p>3HCl</p>
62	<p>3HCl</p>
63	

	
64	

[Tabla 87]

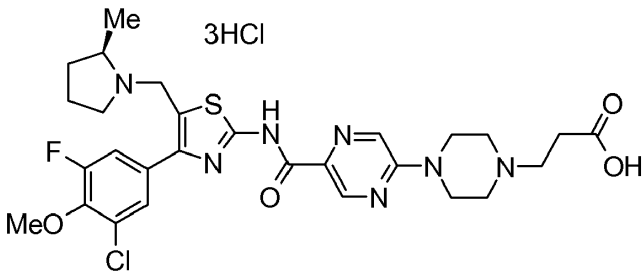
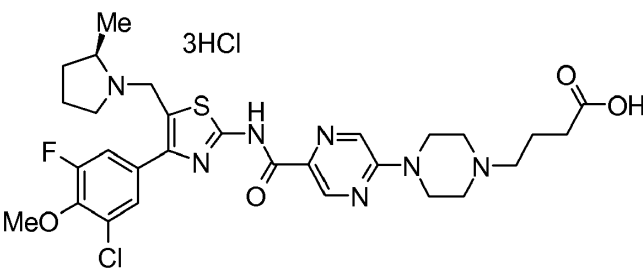
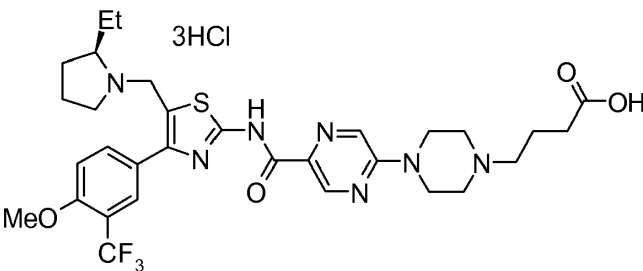
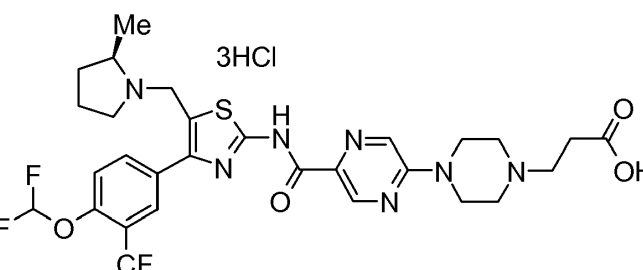
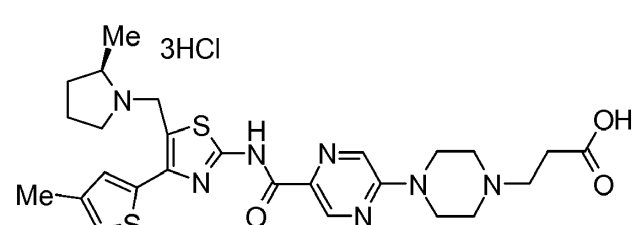
Ej.	Estructura
65	
66	
67	
68	



[Tabla 88]

Ej.	Estructura
69	
70	
71	
72	

[Tabla 89]

Ej.	Estructura
73	
74	
75	
76	
77	

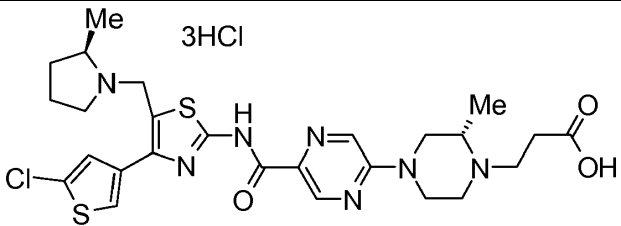
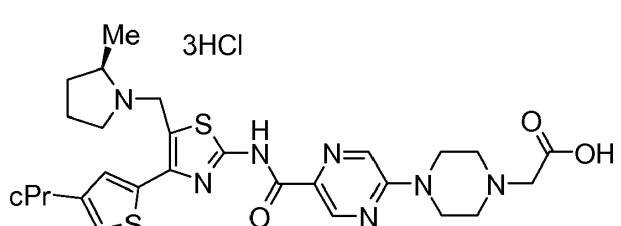
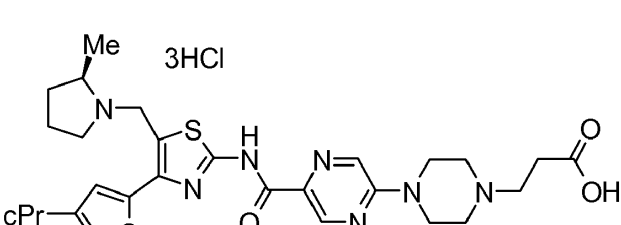
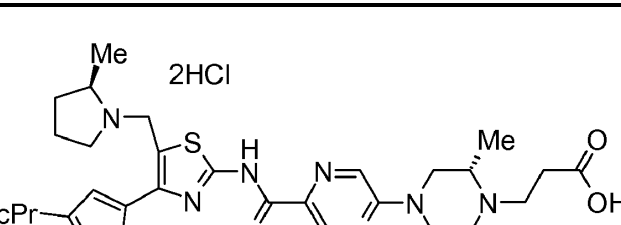
[Tabla 90]

Ej.	Estructura
78	

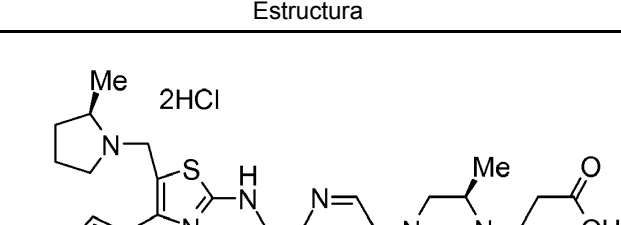
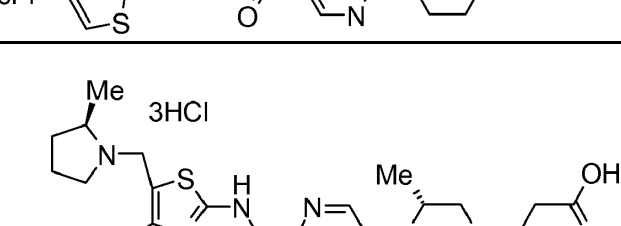
79	
80	
81	
82	

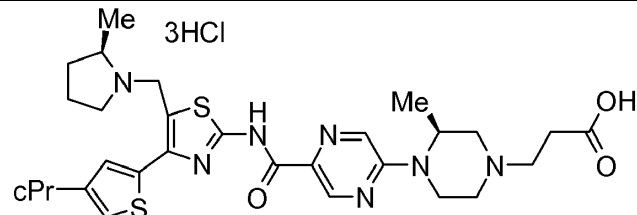
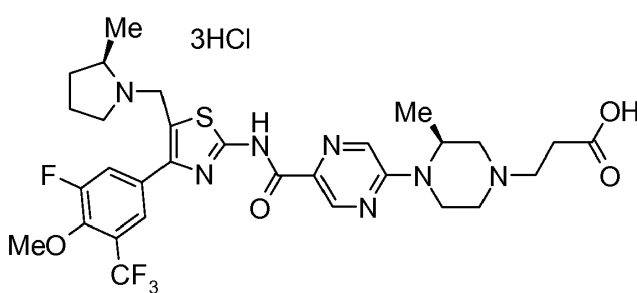
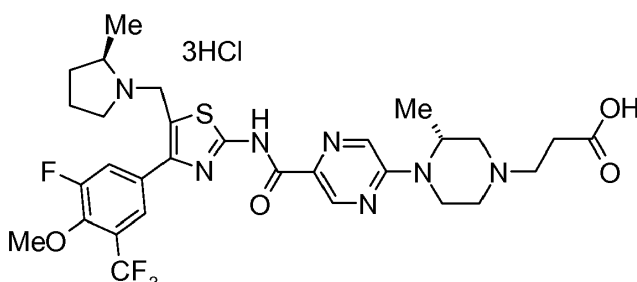
[Tabla 91]

Ej.	Estructura
83	
84	

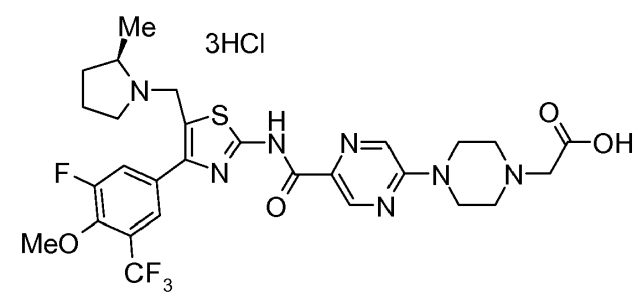
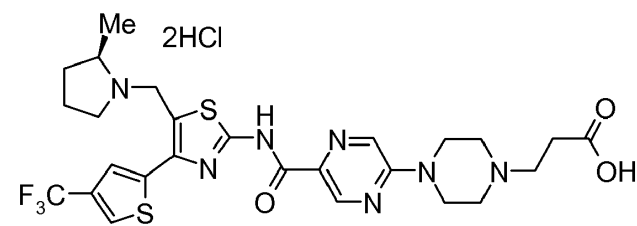
	
85	
86	
87	

[Tabla 92]

Ej.	Estructura
88	
89	
90	

	
91	
92	

[Tabla 93]

Ej.	Estructura
93	
94	
95	

96	
97	

[Tabla 94]

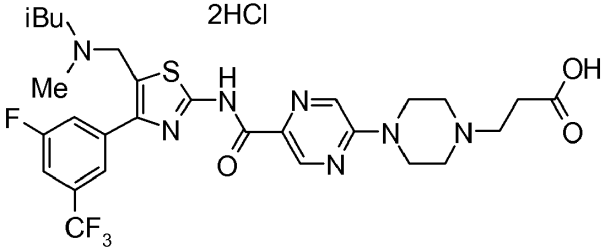
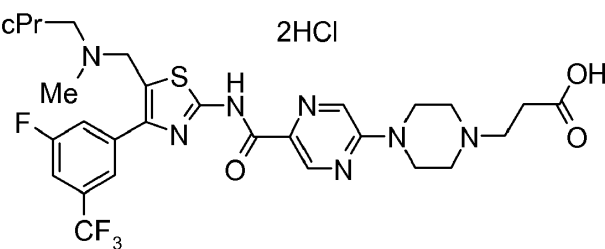
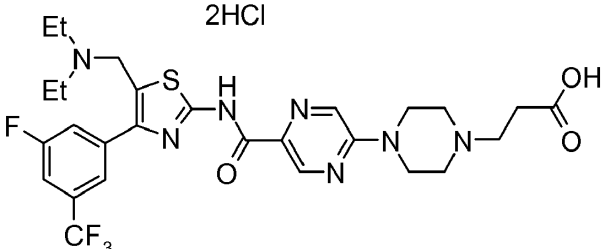
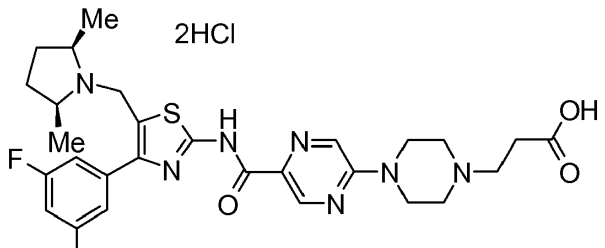
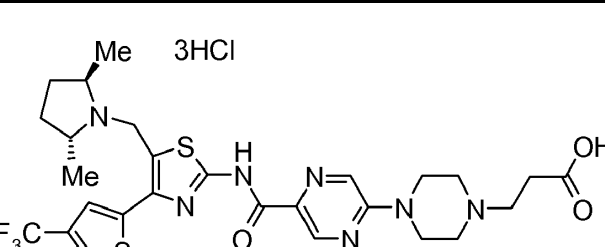
Ej.	Estructura
98	
99	
100	
101	

102	

[Tabla 95]

Ej.	Estructura
103	
104	
105	
106	

[Tabla 96]

Ej.	Estructura
107	<p>2HCl</p> 
108	<p>2HCl</p> 
109	<p>2HCl</p> 
110	<p>2HCl</p> 
111	<p>3HCl</p> 

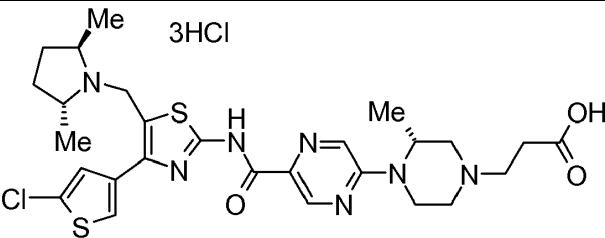
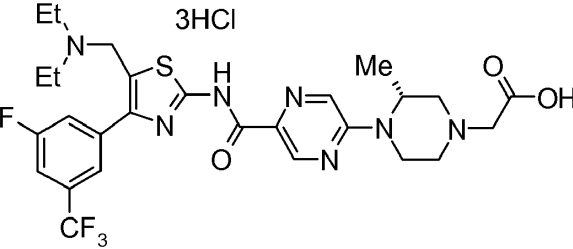
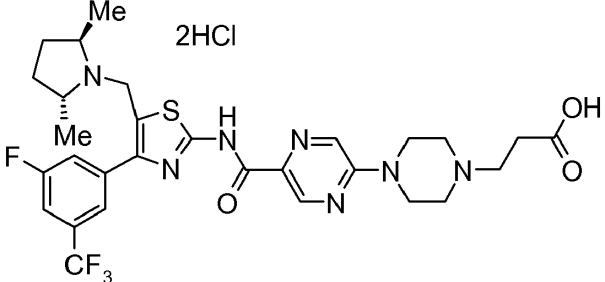
[Tabla 97]

Ej.	Estructura
112	

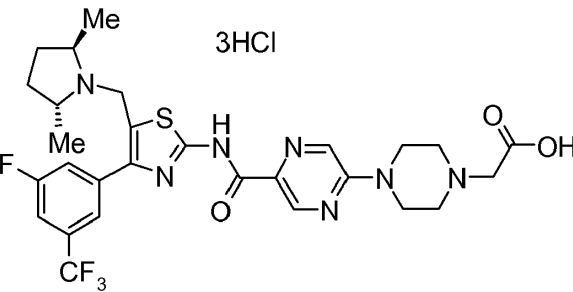
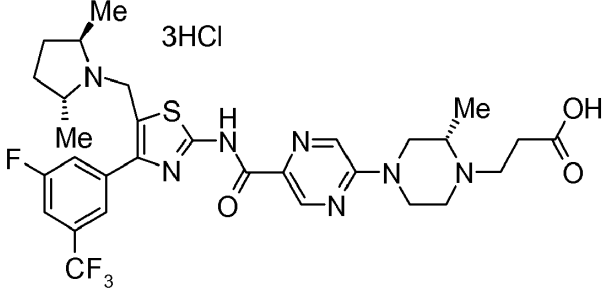
113	
114	
115	

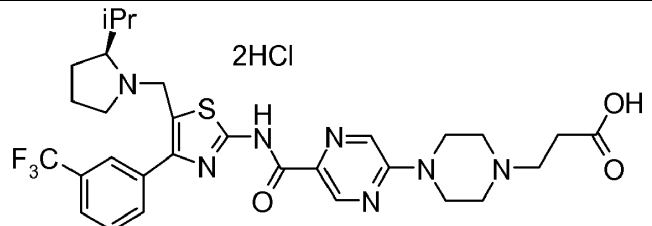
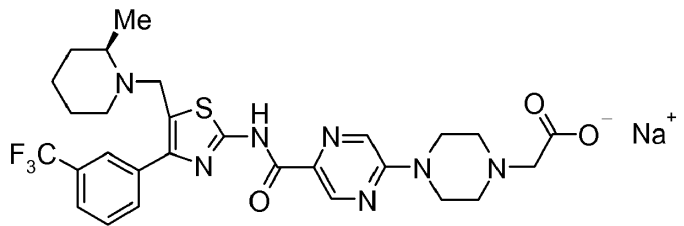
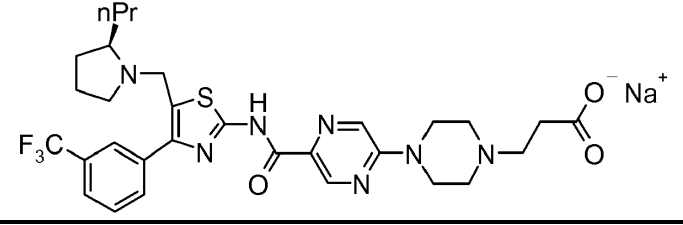
[Tabla 98]

Ej.	Estructura
116	
117	

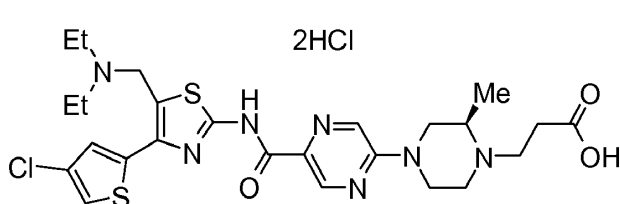
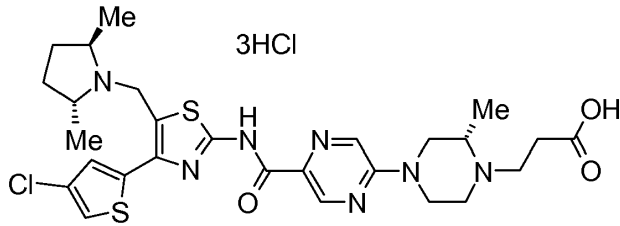
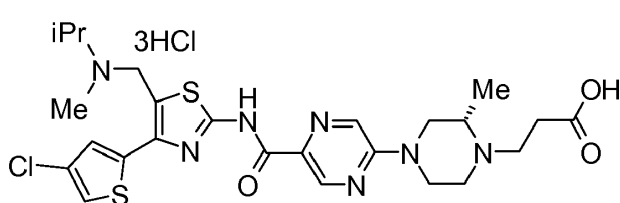
	 <p>3HCl</p>
118	 <p>3HCl</p>
119	 <p>2HCl</p>

[Tabla 99]

Ej.	Estructura
120	 <p>3HCl</p>
121	 <p>3HCl</p>
122	

	
123	
124	

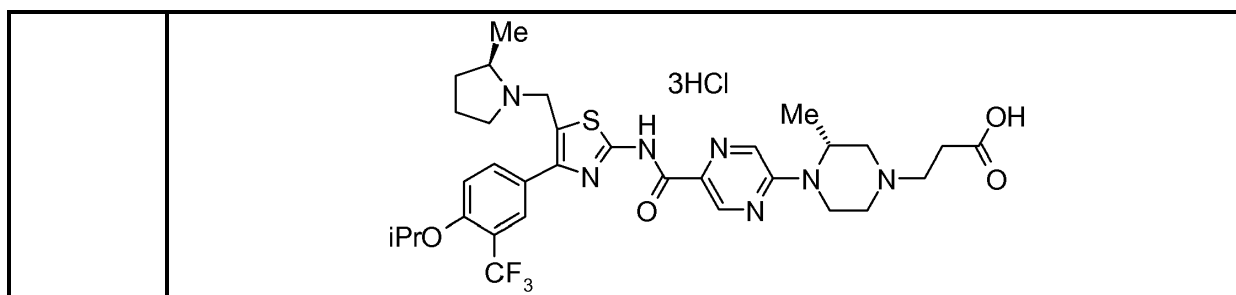
[Tabla 100]

Ej.	Estructura
125	
126	
127	
128	

129	
130	

[Tabla 101]

Ej.	Estructura
131	
132	
133	
134	

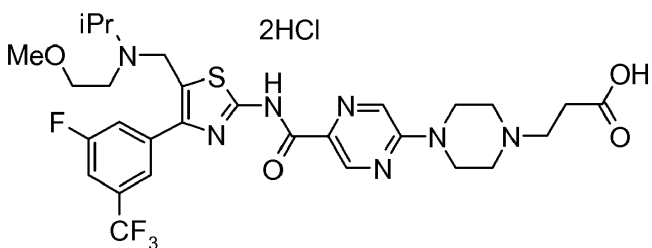
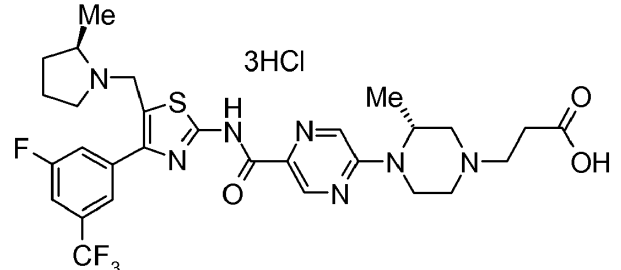
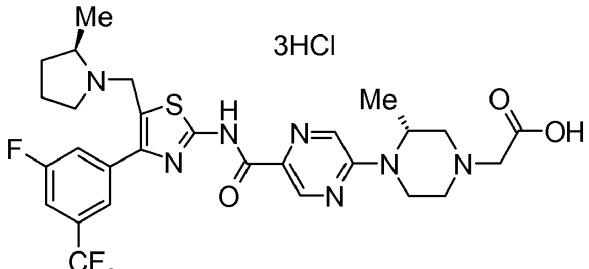
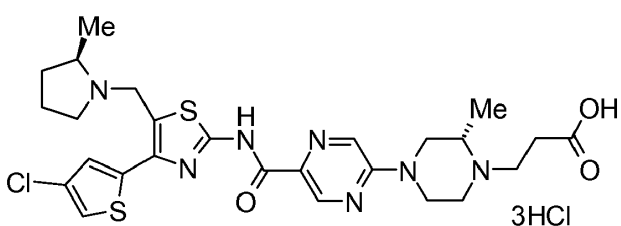


[Tabla 102]

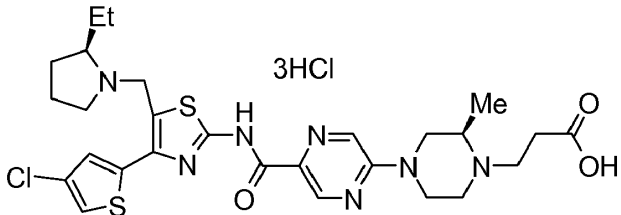
Ej.	Estructura
135	
136	
137	
138	

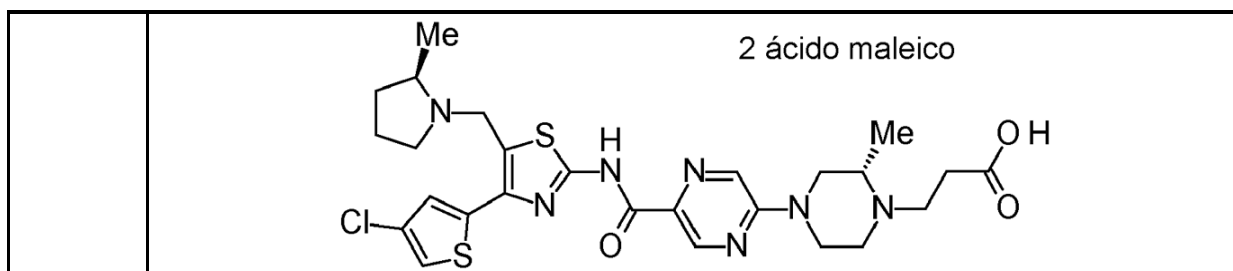
[Tabla 103]

Ej.	Estructura
-----	------------

139	
140	
141	
142	

[Tabla 104]

Ej.	Estructura
143	
144	



[Tabla 105]

Ej.	Syn.	Datos
1	Ej.1	ESI +: 590, 592 RMN-DMSO-d6: 1,20-1,52 (6H, m), 1,60-1,81 (1H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,77-3,00 (2H, m), 3,09-3,75 (9H, m), 3,75-4,77 (5H, m), 4,84-4,97 (1H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,48-8,56 (1H, m), 8,79-8,85 (1H, m), 10,60-11,20 (1H, m), 11,45-11,84 (1H, m), 12,20-12,38 (1H, m)
2	Ej.2	ESI +: 657
3	Ej.3	ESI +: 624 RMN-DMSO-d6: 1,40-1,54 (6H, m), 1,61-1,75 (1H, m), 1,84-2,04 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,84-3,12 (3H, m), 3,16-3,30 (3H, m), 3,46-3,62 (6H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 4,94 (1H, d, J = 15Hz), 5,05 (1H, sa), 7,95 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 1Hz), 8,47 (1H, s), 8,85 (1H, d, J = 1Hz), 10,6 (1H, sa), 11,1 (1H, sa), 12,4 (1H, s), 12,7 (1H, sa)
4	Ej.4	ESI +: 632
5	Ej.5	ESI -: 548, 550 [M-H] -
6	Ej.6	ESI +: 570
7	Ej.7	ESI +: 662
8	Ej.8	ESI +: 648
9	Ej.9	ESI +: 624 RMN-DMSO-d6: 1,05-1,15 (6H, m), 1,20-1,52 (3H, m), 2,75-4,20 (14H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 7,80-7,87 (1H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,84 (1H, s), 10,63 (1H, sa), 11,33-11,76 (1H, m), 12,30-12,42 (1H, m)
10	Ej.1	ESI +: 648
11	Ej.1	ESI +: 638, 640
12	Ej.1	ESI +: 638, 640
13	Ej.1	ESI +: 624
14	Ej.1	ESI +: 624
15	Ej.1	ESI +: 638
16	Ej.1	ESI +: 638, 640
17	Ej.1	ESI +: 636
18	Ej.1	ESI +: 662
19	Ej.1	ESI +: 590
20	Ej.1	ESI +: 590, 592
21	Ej.1	ESI +: 636

[Tabla 106]

Ej.	Syn.	Datos
22	Ej.1	ESI +: 576, 578

ES 2 732 066 T3

Ej.	Syn.	Datos
		RMN-DMSO-d6: 1,34-1,50 (6H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,92-4,27 (13H, m), 4,55-4,69 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,04 (1H, sa), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,57 (1H, sa), 12,32 (1H, s)
23	Ej.1	ESI +: 662
24	Ej.1	ESI +: 576, 578
25	Ej.1	ESI +: 590
26	Ej.1	ESI +: 576
27	Ej.1	ESI +: 682, 684
28	Ej.1	ESI +: 604 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,60-1,74 (2H, m), 1,83-2,01 (3H, m), 2,16- 2,26 (1H, m), 2,85-3,91 (14H, m), 4,58-4,77 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,02-5,11 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,47 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,1Hz), 10,59 (1H, sa), 11,11 (1H, sa), 12,32 (1H, s)
29	Ej.1	ESI +: 604
30	Ej.1	ESI +: 636 RMN-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,1Hz), 1,59-1,69 (1H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,87-3,20 (4H, m), 3,20-3,74 (9H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,48 (1H, sa), 10,76 (1H, sa), 12,34-12,38 (1H, m)
31	Ej.1	ESI +: 604 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,52 (3H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 1,81-2,02 (3H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,07-3,98 (10H, m), 4,37-4,78 (3H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,52 (1H, s), 8,80-8,84 (1H, m), 10,59 (1H, sa), 11,29-11,79 (1H, m), 12,32 (1H, s), 12,50-13,07 (1H, m)

[Tabla 107]

Ej.	Syn.	Datos
32	Ej.1	ESI +: 622 RMN-DMSO-d6: 1,14-1,51 (6H, m), 1,61-1,78 (1H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 3,00-4,30 (12H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,4, 14,8Hz), 4,64 (1H, d, J = 14,0Hz), 4,76 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,07 (1H, sa), 7,77-7,83 (1H, m), 7,90-8,04 (2H, m), 8,41-8,48 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,05-11,60 (1H, m), 12,28-12,42 (1H, metro)
33	Ej.1	ESI +: 635 RMN-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,59-1,69 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,85-2,89 (2H, m), 3,03-3,78 (11H, m), 4,07 (3H, s), 4,39-4,87 (4H, m), 8,38-8,41 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m), 8,75-8,80 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,50 (1H, sa), 10,76-11,73 (1H, m), 12,34 (1H, s), 12,40-12,90 (1H, a)
34	Ej.2	ESI +: 629
35	Ej.2	ESI +: 671
36	Ej.2	ESI +: 671
37	Ej.2	ESI +: 671
38	Ej.2	ESI +: 657
39	Ej.2	ESI +: 643
40	Ej.2	ESI +: 643
41	Ej.3	ESI +: 634
42	Ej.3	ESI-: 646 [M-H] -

ES 2 732 066 T3

43	Ej.3	ESI +: 634, 636
44	Ej.3	ESI +: 634
45	Ej.3	ESI +: 620, 622
46	Ej.3	ESI +: 634
47	Ej.3	ESI +: 620
48	Ej.3	ESI +: 634
49	Ej.3	ESI +: 622 RMN-DMSO-d6: 1,34-1,40 (3H, m), 1,58-1,76 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,03-3,97 (13H, m), 4,42-4,56 (1H, m), 4,60-4,87 (3H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,91-8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75 (1H, sa), 11,05-11,45 (1H, m), 12,33-12,41 (1H, m)

[Tabla 108]

Ej.	Syn.	Datos
50	Ej.3	ESI +: 576, 578 RMN-DMSO-d6: 1,44 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,62-1,73 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,08-3,23 (3H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,42-4,07 (8H, m), 4,56-4,77 (3H, m), 4,88-4,96 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,83 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,45-11,00 (1H, m), 11,44 (1H, sa), 12,26-12,43 (1H, m)
51	Ej.3	ESI +: 562
52	Ej.3	ESI +: 634
53	Ej.3	ESI +: 620
54	Ej.3	ESI +: 648
55	Ej.3	ESI +: 662
56	Ej.3	ESI +: 662
57	Ej.3	ESI +: 662
58	Ej.3	ESI +: 676
59	Ej.3	ESI +: 676
60	Ej.3	ESI +: 622
61	Ej.3	ESI +: 608
62	Ej.3	ESI +: 622
63	Ej.3	ESI +: 644
64	Ej.3	ESI +: 622
65	Ej.3	ESI +: 618
66	Ej.3	ESI +: 604
67	Ej.3	ESI +: 644
68	Ej.3	ESI +: 630
69	Ej.3	ESI +: 658
70	Ej.3	ESI +: 644
71	Ej.3	ESI +: 604
72	Ej.3	ESI +: 652
73	Ej.3	ESI +: 618
74	Ej.3	ESI +: 632, 634
75	Ej.3	ESI +: 662

ES 2 732 066 T3

76	Ej.3	ESI +: 670
77	Ej.3	ESI +: 556
78	Ej.3	ESI +: 570

[Tabla 109]

Ej.	Syn.	Datos
79	Ej.3	ESI +: 590
80	Ej.3	ESI +: 590, 592 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,82-2,02 (3H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,06-3,70 (13H, m), 4,60-4,78 (3H, m), 4,89-4,98 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,43 (1H, sa), 11,30 (1H, sa), 12,35 (1H, s)
81	Ej.3	ESI +: 604, 606
82	Ej.3	ESI +: 576
83	Ej.3	ESI +: 562
84	Ej.3	ESI +: 590
85	Ej.3	ESI +: 568
86	Ej.3	ESI +: 582
87	Ej.3	ESI +: 596
88	Ej.3	ESI +: 596
89	Ej.3	ESI +: 596
90	Ej.3	ESI +: 596
91	Ej.3	ESI +: 666
92	Ej.3	ESI +: 666
93	Ej.3	ESI +: 638
94	Ej.3	ESI +: 610
95	Ej.3	ESI +: 624
96	Ej.3	ESI +: 624
97	Ej.3	ESI +: 620, 622
98	Ej.3	ESI +: 636, 638
99	Ej.3	ESI +: 634, 636
100	Ej.3	ESI +: 624
101	Ej.3	ESI +: 634
102	Ej.3	ESI +: 634
103	Ej.3	ESI +: 596
104	Ej.3	ESI +: 650
105	Ej.3	ESI +: 650
106	Ej.3	ESI +: 624

[Tabla 110]

Ej.	Syn.	Datos
107	Ej.3	ESI +: 624 RMN-DMSO-d6: 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,60-2,71 (3H, m), 2,71-2,81 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05-3,25 (2H, m), 3,28-3,38

ES 2 732 066 T3

		(2H, m), 3,49-3,67 (4H, m), 3,80-4,82 (5H, m), 7,82-7,90 (3H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,25 (1H, sa), 11,62 (1H, sa), 12,36 (1H, s)
108	Ej.3	ESI +: 622
109	Ej.9	ESI +: 610
110	Ej.3	ESI +: 636
111	Ej.3	ESI +: 624 RMN-DMSO-d6: 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,55-1,80 (2H, m), 2,12-2,34 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05-3,25 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,48-3,79 (5H, m), 3,82-3,97 (1H, m), 4,51 (1H, dd, J = 7,2, 15,3Hz), 4,59-4,83 (3H, m), 4,90-6,65 (2H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,39-8,42 (1H, m), 8,49-8,53 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,99 (1H, sa), 11,75 (1H, sa), 12,37 (1H, s)
112	Ej.3	ESI +: 676
113	Ej.3	ESI +: 690
114	Ej.3	ESI -: 588, 590 [M-H] -
115	Ej.3	ESI -: 602, 604 [M-H] -
116	Ej.3	ESI -: 602, 604 [M-H] -
117	Ej.3	ESI -: 602, 604 [M-H] -
118	Ej.9	ESI +: 610 RMN-DMSO-d6: 1,06-1,14 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,92-3,15 (4H, m), 3,16-3,45 (2H, m), 3,51-3,75 (4H, m), 3,80-4,84 (6H, m), 4,97-5,24 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,97 (2H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,00-11,50 (2H, m), 12,37 (1H, s)
119	Ej.3	ESI +: 636 RMN-DMSO-d6: 1,21 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,60-1,71 (2H, m), 2,17-2,30 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,08-3,25 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 3,87-3,98 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 7,5, 15,3Hz), 4,50-6,00 (5H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,08 (1H, sa), 11,63 (1H, sa), 12,37 (1H, s)

[Tabla 111]

Ej.	Syn.	Datos
120	Ej.3	ESI +: 622 RMN-DMSO-d6: 1,22 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,57-1,75 (2H, m), 2,12-2,33 (2H, m), 3,11-4,03 (7H, m), 4,20 (2H, s), 4,25-5,21 (7H, m), 7,78-7,85 (1H, m), 7,95-8,03 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,60-11,70 (2H, m), 12,38 (1H, s)
121	Ej.3	ESI +: 650
122	Ej.3	ESI +: 632
123	Ej.4	ESI +: 604
124	Ej.4	ESI +: 632
125	Ej.5	ESI -: 576, 578 [M-H] -
126	Ej.5	ESI -: 602, 604 [M-H] -
127	Ej.5	ESI -: 576, 578 [M-H] -
128	Ej.5	ESI -: 588, 590 [M-H] -
129	Ej.5	ESI -: 576, 578 [M-H] -
130	Ej.5	ESI -: 588, 590 [M-H] - RMN-DMSO-d6: 0,33-0,54 (2H, m), 0,60-0,72 (2H, m), 1,13-1,50 (4H, m), 2,75-2,81 (3H, m), 2,81-3,07 (3H, m), 3,11-3,74 (7H, m), 3,74-4,94 (7H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,47-8,57 (1H, m), 8,78-8,86 (1H, m), 10,58 (1H, sa),

		11,33-11,77 (1H, m), 12,22-12,42 (1H, m)
131	Ej.6	ESI +: 610, 612
132	Ej.6	ESI +: 592
133	Ej.7	ESI +: 676
134	Ej.7	ESI +: 676
135	Ej.7	ESI +: 690
136	Ej.8	ESI +: 662
137	Ej.8	ESI +: 676
138	Ej.9	ESI +: 638
139	Ej.9	ESI +: 654
140	Ej.1	ESI +: 636 [M + H] + RMN-DMSO-d6: 1,34-1,41 (3H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,60-1,74 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,81-4,17 (15H, m), 4,43-4,54 (1H, m), 4,61-4,71 (1H, m), 4,75-4,84 (1H, m), 5,01-5,12 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 7,91-8,00 (2H, m), 8,45-8,49 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,85 (1H, sa), 10,95-11,31 (1H, m), 12,30-12,41 (1H, m)

[Tabla 112]

Ej.	Syn.	Datos
141	Ej.1	ESI +: 622 [M + H] + RMN-DMSO-d6: 1,34-1,47 (6H, m), 1,60-1,74 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 3,10-4,29 (13H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 4,57-4,72 (1H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,09 (1H, sa), 7,78-7,85 (1H, m), 7,91-8,02 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75-11,42 (1H, m), 12,32-12,41 (1H, m)
142	Ej.3	ESI +: 590, 592 [M + H] + RMN-DMSO-d6: 1,21-1,31 (1H, m), 1,35-1,49 (6H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,13-2,29 (1H, m), 2,79-2,98 (2H, m), 3,10-3,98 (10H, m), 4,40-4,77 (3H, m), 4,87-4,98 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,39-10,97 (1H, m), 11,25-11,65 (1H, m), 12,25-12,42 (1H, m), 12,56-13,02 (1H, a)
143	Ej.3	ESI +: 604, 606 [M + H] + RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,30 (1H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,83-2,03 (3H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,80-2,97 (2H, m), 3,10-3,95 (12H, m), 4,42-4,79 (3H, m), 4,88-4,97 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,38-11,04 (1H, m), 11,20-11,74 (1H, m), 12,21-13,19 (2H, m)
144	Ej.144	ESI +: 590, 592 [M + H] + RMN-DMSO-d6: 1,13-1,45 (6H, m), 1,46-2,29 (4H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 2,80-3,84 (14H, m), 4,00-5,18 (4H, m), 6,09 (4H, s), 7,57 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 1,2Hz), 9,15-10,50 (1H, m), 11,70-12,50 (1H, m)

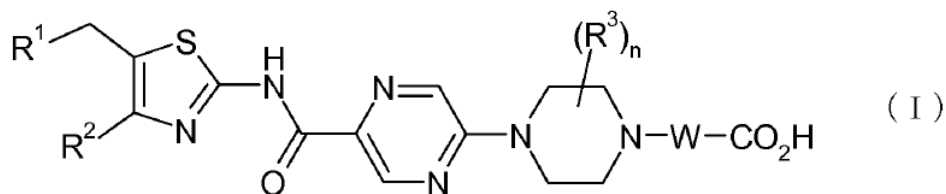
5 Aplicabilidad industrial

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un modulador alostérico positivo para receptor M₃ muscarínico, y por tanto puede usarse como agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:

5 [Fórm. quím. 9]



10 (en la que

R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$, o amino cíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo G y oxo,

R^{11} es alquilo C_{1-6} ,

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes (b) a (o) del grupo G, o cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

R^2 es arilo, un heteroanillo aromático monocíclico o un heteroanillo aromático bicíclico, que puede estar cada uno sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

los R^3 son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno alquilo C_{1-6} ,

25 W es alquilenos C_{1-6} , y

n es un número entero de 0 a 4), en el que el grupo G es el grupo que consiste en:

30 (a) alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alquil C_{1-6}) y halógeno,

(b) -OH,

35 (c) -O-(alquil C_{1-6} que puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-(alquil C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alquil C_{1-6}) y halógeno),

(d) cicloalquilo C_{3-8} ,

40 (e) -O-(cicloalquil C_{3-8}),

(f) halógeno,

(g) -CN,

45 (h) -SO₂-(alquil C_{1-6}),

(i) -CO₂-(alquil C_{1-6}) y -COOH,

(j) -CO-N(alquil C_{1-6})₂, -CO-NH(alquil C_{1-6}) y -CONH₂,

50 (k) -CO-(alquil C_{1-6}),

(l) -SO₂-N(alquil C_{1-6})₂, -SO₂-NH(alquil C_{1-6}) y -SO₂NH₂,

55 (m) -N(alquil C_{1-6})₂, -NH(alquil C_{1-6}) y -NH₂,

(n) heteroanillo saturado, y

(o) -O-heteroanillo saturado.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

5 R^1 es

i. amino cíclico que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo G y oxo, o

10 ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} es alquilo C_{1-6} , y

15 R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes descritos en (b) a (g), y (n) del grupo G,

R^2 es

20 i. fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G,

ii. tienilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo G,

iii. piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo G, o

25 iv. benzotienilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que

30 R^1 es

i. pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en el que pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo están cada uno sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno-alquilo C_{1-6} , o

35 ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} es alquilo C_{1-6} , y

40 R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} y -O-(alquil C_{1-6}),

R^2 es

45 i. fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), -O-(halógeno-alquil C_{1-6}), halógeno, cicloalquilo C_{3-8} y -CN,

ii. tienilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-8} y halógeno,

50 iii. piridilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , -O-(alquil C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-8} y halógeno, o

iv. benzotienilo,

55 W es alquileo C_{1-3} , y

n es 0 ó 1.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en el que

60 R^2 es

(a) fenilo disustituido con trifluorometilo y fluoro,

(b) tienilo monosustituido con trifluorometilo o cloro, o

65 (c) piridilo disustituido con trifluorometilo y metoxilo, y

W es metileno o etileno.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en el que
 5 R¹ es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en el que pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo están cada uno sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y halógeno-alquilo C₁₋₆, y
 10 R² es
 i. tienilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno, o
 ii. fenilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C₁₋₆ y halógeno, y
 15 W es metileno o etileno.
6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto
 20 seleccionado del grupo que consiste en:
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,
 25 ácido 3-[(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico,
 ácido [(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acético,
 30 ácido 3-(4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoico,
 ácido 3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico,
 35 ácido 3-[(3R)-3-metil-4-(5-[[5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-(4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico,
 40 ácido 3-(4-(5-[[5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoico, y
 ácido 3-[(2R)-4-(5-[[5-[(dietilamino)metil]-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.
 45
7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es
 50 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.
8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es
 55 ácido 3-[(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico.
9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es
 60 ácido [(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acético.
10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es
 65 ácido 3-(4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoico.
11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es

ácido 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.

5 12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es

ácido 3-[(3R)-3-metil-4-{5-[(5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-4-[4-(trifluorometil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico.

10 13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es

ácido 3-(4-{5-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoico.

15 14. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que el compuesto es

ácido 3-[(2R)-4-[5-[(5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.

20 15. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 6, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 16. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de la vejiga/vías urinarias asociadas con contracciones de la vejiga por medio de un receptor M₃ muscarínico.

30 17. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, para su uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad de la vejiga/vías urinarias está asociada con disfunción de la micción o disfunción del almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga no contráctil, hipoactividad del detrusor o vejiga neurogénica.