

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 098**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2015 PCT/JP2015/073914**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16031833**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2015 E 15836701 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3196200**

54 Título: **Derivados de 2-aminotiazol o sal de los mismos como ligandos muscarínicos M₃ para el tratamiento de enfermedades de la vejiga**

30 Prioridad:

26.08.2014 JP 2014171092

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

26.12.2019

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;
 TANAKA, HIROAKI;
 AKAIWA, MICHINORI;
 NEGORO, KENJI;
 MIHARA, HISASHI;
 FUJI, HIDEYOSHI y
 TAKAMATSU, HAJIME**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 736 098 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

Derivados de 2-aminotiazol o sal de los mismos como ligandos muscarínicos M₃ para el tratamiento de enfermedades de la vejiga

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 2-aminotiazol o una sal del mismo que se espera como un principio activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga relacionadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃.

10

Antecedentes de la técnica

Los papeles importantes de las vías urinarias inferiores son el almacenamiento de orina y la diuresis, que se regulan mediante 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, mediante lo cual se mantiene un estado en el que la resistencia uretral es alta, se mantiene y la continencia uretral se mantiene. Por otro lado, durante la diuresis, 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 de trastornos de las vías urinarias inferiores incluyen disfunción de almacenamiento de orina tal como vejiga hiperactiva, en la que la orina no puede retenerse durante el almacenamiento de orina, y disfunción de la diuresis, en la que la orina no puede drenarse suficientemente durante la diuresis debido a un aumento en la resistencia uretral o a una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga. Estos dos trastornos pueden desarrollarse simultáneamente en algunos casos.

20

25

La disfunción de la diuresis se produce por una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga, un aumento en la resistencia uretral o similares durante la diuresis, y produce dificultades en la diuresis, tenesmo durante la diuresis, un chorro de orina débil, extensión del tiempo de diuresis, un aumento en la orina residual, una disminución en la eficiencia de la diuresis, o similares. La disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la diuresis se denomina vejiga hipoactiva, vejiga acontráctil, o similares. Se conocen como un factor que produce una disminución de este tipo en la fuerza contráctil de la vejiga durante la diuresis, por ejemplo, envejecimiento, diabetes mellitus, hiperplasia prostática benigna, 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)).

35

Como un mecanismo para producir la contracción de la vejiga durante la diuresis, se conoce la participación de la estimulación del receptor muscarínico. Es decir, durante la micción, el nervio pélvico, que es un nervio parasimpático que gobierna la vejiga, se excita para liberar acetilcolina desde las terminaciones nerviosas. La acetilcolina liberada se une a un receptor muscarínico presente en el músculo liso de la vejiga para producir 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 conoce que los subtipos que implican la contracción en el músculo liso de la vejiga es principalmente el M₃ (Pharmacological Reviews, 50: págs.279-290 (1998); The Journal of Neuroscience, 22: págs. 10627-10632 (2002)).

40

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

50

Por otro lado, como una causa de un aumento en la resistencia uretral, se conoce bien la disfunción de la diuresis asociada con la hiperplasia prostática benigna, que se caracteriza por que la uretra se ocluye de manera parcial por el aumento de tamaño nodular del tejido prostático. Actualmente, un antagonista del receptor adrenérgico α_1 se ha usado como un fármaco terapéutico para la disfunción de la diuresis asociada con hiperplasia prostática benigna (Pharmacology, 65: págs. 119-128 (2002)). Por otro lado, la efectividad del antagonista del receptor de la adrenalina α_1 para la disfunción de la diuresis que no se asocia con hiperplasia prostática benigna no está clara (Journal of Pharmacological Sciences, 112: págs. 121-127 (2010)).

55

60

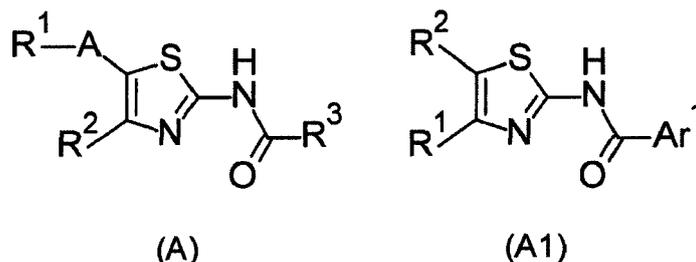
Además, para la disfunción de la diuresis producida por una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento en la resistencia uretral, puede observarse orina residual tras la diuresis en algunos casos. La orina residual aumentada puede producir una disminución en la capacidad efectiva de la vejiga, y por tanto produce síntomas de vejiga hiperactiva tales como frecuencia urinaria o síntomas graves tales como hidronefrosis en algunos casos.

65

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

5 Se describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) divulgado en el documento de patente 1 y un compuesto representado por la siguiente fórmula (A1) divulgado en el documento de patente 2 cada uno tiene una actividad proliferativa celular de Ba/F3 a través de un virus de tipo P de leucemia c-mieloproliferativa humana (c-Mpl), y tiene actividad de aumento de trombocitos.

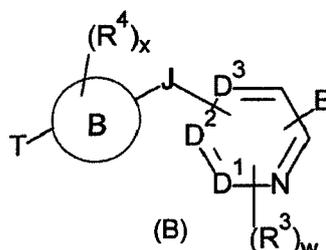
10 [Prod. quím. 1]



15 (en el que R^3 y Ar^1 representan un heteroanillo aromático que puede estar sustituido, o similares. Para los otros símbolos, dirjase a las publicaciones de patentes).

El documento de patente 3 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) tiene una acción de activación de la ruta de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK).

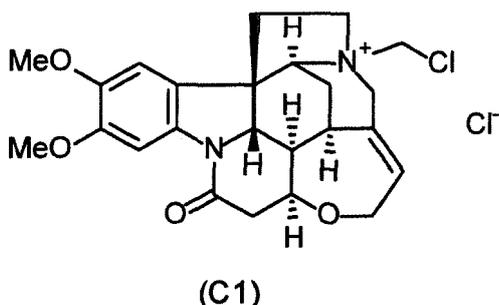
20 [Prod. quím. 2]



25 (en el que el anillo B representa un heteroarileno o similares, J representa $-NR^{13}$ o similares, D^1 , D^2 y D^3 representan cada uno N, CH, o similares, E representa $-NR^1R^2$ o similares, R^1 y R^2 pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar un grupo heterocicloalquilo, R^4 representa arilo o similares que puede estar sustituido, y T representa $-NR^8R^9$, heterocicloalquilo o similares. Para los otros símbolos, dirjase a esta publicación).

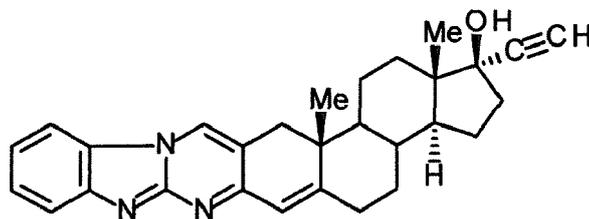
30 El documento no de patente 1 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C1) es un potenciador alostérico de un receptor muscarínico M_3 .

[Prod. quím. 3]



35 El documento no de patente 2 divulga que WIN 62,577 representado por la siguiente fórmula es un antagonista del receptor NK1 de rata y, al mismo tiempo, un potenciador alostérico de un receptor muscarínico.

[Prod. quím. 4]



WIN 62,577

5 **Técnica relacionada**

Documento de patente

10 [Documento de patente 1] Publicación internacional 2005/007651

[Documento de patente 2] Publicación internacional 2003/062233

[Documento de patente 3] Publicación internacional 2012/016217

15 Documento no de patente

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

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

Divulgación de la invención

Problemas que van a resolverse mediante la invención

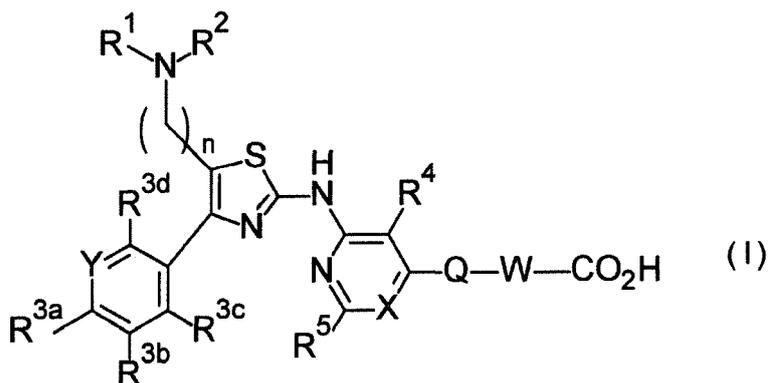
25 La presente invención proporciona un compuesto nuevo que se espera como un principio activo para una composición farmacéutica, en particular, para una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃, la cual tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃.

30 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han encontrado que un derivado de 2-aminotiazol tiene una excelente actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃ y se espera como un agente para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃, completando de ese modo la presente invención.

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

40 [Prod. quím. 5]



(en el que,

X es C-H o N,

Y es C-R^{3e} o N,

R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido,

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,

en un caso en el que Y es C-R^{3e}, R^{3e} es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H, halógeno o -O-alquilo C₁₋₆,

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o -NR⁵¹R⁵²,

Q es heterociclileno que puede estar sustituido,

W es un enlace, alquileno C₁₋₆, -O-alquileno C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileno C₁₋₆,

R⁵¹ y R⁵² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆,

R^N es H o alquilo C₁₋₆, y

n es 0 ó 1).

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

En el que,

X es C-H o N,

Y es C-R^{3e} o N,

R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido,

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H, halógeno o -O-alquilo C₁₋₆,

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o -NR⁵¹R⁵²,

Q es heterociclileno que puede estar sustituido,

W es un enlace, alquileno C₁₋₆, -O-alquileno C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileno C₁₋₆,

R⁵¹ y R⁵² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆,

R^N es H o alquilo C₁₋₆, y

n es 0 ó 1.

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, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

Además, la configuración del compuesto divulgado en el documento de patente 1 es diferente de la del compuesto de la presente solicitud en que un grupo acilo está sustituido por un grupo amino en la posición 2 del tiazol. Además, el documento de patente 1 ni divulga ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de las vías urinarias/vejiga.

Además, el documento de patente 2 no divulga un compuesto específico que es un compuesto de la fórmula (B) en la que el anillo B es tiazol, y ni divulga ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de las vías urinarias/vejiga.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 , que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la presente invención se refiere a un agente para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 , que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 ; al uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 ; al compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 ; y a un método para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 , que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, el "sujeto" es un animal humano o un no humano que necesita la prevención o el tratamiento, y en una realización, un humano que necesita la prevención o el tratamiento.

Efectos de la invención

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo se espera como un agente de prevención o tratamiento para enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 , que tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M_3 .

Realizaciones para llevar a cabo la invención

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 al ligando, y tiene un efecto de aumentar la afinidad de un agonista a un receptor principalmente mediante la producción de un cambio estructural en un receptor, y por tanto cambiando el nivel de señal de un agonista. En el cuerpo vivo, el modulador alostérico positivo no presenta un efecto agonístico por sí mismo, y aumenta el efecto de un agonista endógeno. Se señalan como las ventajas del modulador alostérico positivo sobre los agonistas, (1) ser capaz de evitar los efectos secundarios debido a que el modulador alostérico positivo presenta un aumento en la estimulación del agonista endógeno de manera dependiente, (2) tener una posibilidad de obtener alta selectividad de subtipo debido a que el modulador alostérico positivo se une a un sitio distinto de un sitio de unión al ligando, (3) menos probabilidad de producir desensibilización, que pueden observarse con los agonistas y similares (Pharmacological Reviews, 63: págs. 59-126 (2011)).

En la presente memoria descriptiva, "el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 " significa un compuesto que potencia un efecto a través del receptor muscarínico M_3 mediante una manera dependiente de la estimulación de un agonista o dependiente de la estimulación de un nervio. Por consiguiente, solo durante la diuresis, se espera el efecto sobre el aumento de la contracción de la vejiga y el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 es posiblemente útil como un agente para mejorar diversos síntomas asociados con la disfunción de la diuresis. Además, mediante una acción específica de este tipo durante la diuresis, se espera que sea posible disminuir los efectos secundarios colinérgicos, que se sabe que se inducen con cloruro de betanecol y bromuro de distigmina. Además, debido a que el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 aumenta la fuerza contráctil de la vejiga durante la diuresis, también puede esperarse un efecto en la disfunción de la diuresis que se produce por un aumento en la resistencia uretral. Una disminución en la orina residual mediante tal mejora de la disfunción de la diuresis conduce a un aumento en la capacidad efectiva de la vejiga, y por tanto, puede esperarse que mejore las funciones del almacenamiento de orina así como que disminuya el trastorno renal. Por tanto, el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 se espera que sea útil como un agente para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga relacionadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 . Los presentes inventores han descubierto recientemente un compuesto que actúa como el modulador, completando de ese modo la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de las "enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 " incluyen disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga

neurogénica, fallo en la relajación de la uretra, disenergía del detrusor-esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculo uretral, o similares, preferiblemente, disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, 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. Se usa preferiblemente alquilo C₁₋₄. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo e isobutilo; en una realización, metilo o etilo; en una realización, metilo; y en otra realización, etilo.

El "alquenilo" es alquenilo lineal y alquenilo ramificado. Por consiguiente, el "alquenilo C₂₋₆" es alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo y 1,3-pentadienilo, y similares. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen alquenilo C₂₋₄, y en una realización, vinilo o propenilo,

El "alquileo" es alquileo lineal y alquileo ramificado. Por consiguiente, el "alquileo C₁₋₆" es alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, o 1,1,2,2-tetrametiletileno, y similares. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen alquileo 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 "heteroanillo saturado" es un 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 un átomo que constituye el anillo, y puede unirse en puente con alquileo C₁₋₆, en el que un átomo de azufre como el átomo que constituye el anillo puede oxidarse. Los ejemplos específicos del mismo incluyen azepano, diazepano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, pirazolidina, piperazina, azocano, tiomorfolina, tiazolidina, isotiazolidina, oxazolidina, morfolina, tetrahidrotiopirano, oxatiolano, oxirano, oxetano, dioxolano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 1,4-dioxano.

El "amino cíclico" tiene al menos un átomo de nitrógeno, y es un grupo monovalente de 4 a 7 miembros que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que constituye el anillo en el "heteroanillo saturado". Los ejemplos específicos del mismo incluyen azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, azepanilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, piperazínilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo o 1,4-tiazepanilo. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen pirrolidínilo, piperidínilo, azetidínilo, morfolínilo o piperazínilo, en una realización, pirrolidínilo, piperidínilo o piperazínilo, en una realización, pirrolidínilo, en otra realización, piperidínilo, y en otra realización, piperazínilo.

El "heterociclileno" tiene al menos un átomo de nitrógeno, y es un grupo divalente que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que constituye el anillo y otro átomo que constituye anillo en el "heteroanillo saturado". Los ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolidindiilo, piperidindiilo o piperazindiilo.

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

En una realización del "amino cíclico" en "R¹ y R² pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido" de la fórmula (I), los ejemplos del mismo incluyen azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo o piperazínilo, y en una realización, pirrolidínilo.

En una realización de "heterociclileno" en Q de la fórmula (I), los ejemplos del mismo incluyen pirrolidin-diilo, piperidin-diilo o piperazin-diilo, en una realización, pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo, en una realización, piperidin-diilo o piperazin-diilo, y en una realización, piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo.

Además, en un caso donde el "heterociclileno" en Q de la fórmula (I) es pirrolidin-1,3-diilo o piperidin-1,4-diilo, y la posición 3 de pirrolidina o la posición 4 de piperidina se une cada una a W.

En una realización de W de la fórmula (I), los ejemplos del mismo incluyen un enlace, alquileo C₁₋₆, -O-alquileo

C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileo C₁₋₆, y el O de "-O-alquileo C₁₋₆" y N(R^N) de "-N(R^N)-alquileo C₁₋₆" se unen cada uno a Q.

En una realización de W de la fórmula (I), los ejemplos del mismo incluyen -CH₂-CH₂- o -O-CH₂-.

5 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.

10 Los ejemplos del sustituyente preferido en "amino cíclico que puede estar sustituido" y "heterociclileno que puede estar sustituido" incluyen el siguiente grupo G.

Grupo G

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

(b) -OH,

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

(d) cicloalquilo C₃₋₈,

25 (e) -O-(cicloalquilo C₃₋₈),

(f) halógeno,

(g) -CN,

30 (h) -SO₂-(alquilo C₁₋₆),

(i) -CO₂-(alquilo C₁₋₆) y -COOH,

35 (j) -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-NH(alquilo C₁₋₆) y -CONH₂,

(k) -CO-(alquilo C₁₋₆),

(l) -SO₂-N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NH₂,

40 (m) -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -NH₂,

(n) un grupo heterocíclico saturado,

45 (o) un -O-grupo heterocíclico saturado, y

(p) Oxo.

50 Además, los ejemplos del sustituyente preferido en "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" incluyen los grupos descritos en (b) a (o) del grupo G anteriormente descrito. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈.

55 En una realización, los ejemplos del sustituyente preferido en "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" de R¹ y R² incluyen -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen metoxilo o ciclopropilo, en una realización, metoxilo, y en otra realización, ciclopropilo.

60 En una realización del sustituyente preferido en "R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido", los ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en (a) a (d) del grupo G anteriormente descrito. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, en una realización, alquilo C₁₋₆, en una realización, metilo o etilo, en una realización, metilo, y en otra realización, etilo.

65 En una realización del sustituyente aceptable en "heterociclileno que puede estar sustituido" de Q, los ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en (a) a (c) y (f) del grupo G anteriormente descrito. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-alquilo C₁₋₆, -OH y halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o halógeno. En una realización, los ejemplos del mismo incluyen alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -O-alquilo C₁₋₆, y en una realización, metoximetilo.

Una realización del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se describirá de la siguiente manera.

- 5 (1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que X es C-H o N.
- (1-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que X es C-H.
- (1-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que X es N.
- 10 (2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e} o N.
- (2-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}.
- 15 (2-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es N.
- (3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido.
- 20 (3-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que
- (i) R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, o
- 25 (ii) R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido, y el amino cíclico es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino.
- (3-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈.
- 30 (3-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido, y el amino cíclico es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino.
- 35 (3-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, y el amino cíclico es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino.
- (3-5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar pirrolidina que está sustituida con uno o dos alquilo C₁₋₆.
- 40 (3-6) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar pirrolidina que está sustituida con uno o dos metilos.
- 45 (3-7) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar pirrolidina que está sustituida con un metilo.
- (3-8) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar pirrolidina que está sustituida con dos metilos.
- 50 (4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆.
- 55 (4-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,
- 60 y en un caso donde Y es C-R^{3e}, R^{3e} es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆.
- (4-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}, R^{3a}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o halógeno, y R^{3b} es halógeno-alquilo C₁₋₆.
- 65 (4-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}, R^{3a}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o halógeno, y R^{3b} es trifluorometilo.

- (4-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}, R^{3a} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, fluoro o cloro, R^{3c} y R^{3d} son H, y R^{3b} es trifluorometilo.
- 5 (4-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}, R^{3a} es cloro, R^{3b} es trifluorometilo, y R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son H.
- (4-5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Y es C-R^{3e}, R^{3a}, R^{3c} y R^{3d} son H, R^{3b} es trifluorometilo, y R^{3e} es fluoro.
- 10 (5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁴ es H, halógeno o -O-alquilo C₁₋₆.
- (5-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁴ es H o halógeno.
- 15 (5-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁴ es H o fluoro.
- (5-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁴ es H.
- (5-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁴ es fluoro.
- 20 (6) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, o -NR⁵¹R⁵² y R⁵¹ y R⁵² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆.
- (6-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, o -NR⁵¹R⁵², y R⁵¹ y R⁵² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆.
- 25 (6-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es H o alquilo C₁₋₆.
- (6-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es H o metilo.
- 30 (6-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es H.
- (6-5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que R⁵ es metilo.
- 35 (7) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido.
- (7-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido, y el heterociclileno es pirrolidin-diilo, piperidin-diilo o piperazin-diilo.
- 40 (7-1-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido, y el heterociclileno es pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo.
- (7-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-alquilo C₁₋₆, -OH y halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ o halógeno, y el heterociclileno es piperidin-diilo o piperazin-diilo.
- 45 (7-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido con -alquileno C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y el heterociclileno es piperidin-diilo o piperazin-diilo.
- 50 (7-3-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido con -alquileno C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y el heterociclileno es piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo.
- (7-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido con metoximetilo, y el heterociclileno es piperidin-diilo o piperazin-diilo.
- 55 (7-4-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es heterociclileno que puede estar sustituido con metoximetilo, y el heterociclileno es piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo.
- (7-5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es i) piperidin-1,4-diilo, o ii) piperazin-1,4-diilo que puede estar sustituido con metoximetilo.
- 60 (7-6) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es piperidin-1,4-diilo.
- (7-7) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que Q es piperazin-1,4-diilo que puede estar sustituido con metoximetilo.
- 65

- (8) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es un enlace, alquileo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileo C₁₋₆, y R^N es H o alquilo C₁₋₆.
- 5 (8-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es un enlace, alquileo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileo C₁₋₆, y R^N es alquilo C₁₋₆.
- (8-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es alquileo C₁₋₆ o -O-alquileo C₁₋₆.
- (8-3) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es -CH₂-CH₂- o -O-CH₂-.
- 10 (8-4) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es -CH₂-CH₂-.
- (8-5) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que W es -O-CH₂-.
- 15 (9) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que n es 0 ó 1.
- (9-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que n es 0.
- (9-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que n es 1.
- 20 (10) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, que es una combinación de cualquier dos o más de los grupos, que no son inconsistentes entre sí, entre algunas realizaciones de cada grupo descritas en (1) a (9-2) anteriormente. Los ejemplos de los mismos incluyen los compuestos o sales de los mismos mostrados a continuación.
- 25 (10-1) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que
- X es tal como se describe en (1) anteriormente,
- 30 Y es tal como se describe en (2) anteriormente,
- R¹ y R² son tal como se describen en (3-1) anteriormente,
- R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4) anteriormente,
- 35 R⁴ es tal como se describe en (5) anteriormente,
- R⁵ es tal como se describe en (6) anteriormente,
- 40 Q es tal como se describe en (7-1) anteriormente,
- W es tal como se describe en (8-1) anteriormente, y
- n es tal como se describe en (9) anteriormente.
- 45 (10-1-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que
- X es tal como se describe en (1) anteriormente,
- 50 Y es tal como se describe en (2) anteriormente,
- R¹ y R² son tal como se describen en (3-1) anteriormente,
- R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4-A) anteriormente,
- 55 R⁴ es tal como se describe en (5) anteriormente,
- R⁵ es tal como se describe en (6) anteriormente,
- 60 Q es tal como se describe en (7-1-A) anteriormente,
- W es tal como se describe en (8-1) anteriormente, y
- n es tal como se describe en (9) anteriormente.
- 65 (10-2) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que

X es tal como se describe en (1-2) anteriormente,

Y es tal como se describe en (2-1) anteriormente,

5 R¹ y R² son tal como se describen en (3-4) anteriormente,

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4-1) anteriormente,

10 R⁴ es tal como se describe en (5-1) anteriormente,

R⁵ es tal como se describe en (6-2) anteriormente,

Q es tal como se describe en (7-3) anteriormente,

15 W es tal como se describe en (8-2) anteriormente, y

n es tal como se describe en (9-2) anteriormente.

20 (10-2-A) El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el que

X es tal como se describe en (1-2) anteriormente,

Y es tal como se describe en (2-1) anteriormente,

25 R¹ y R² son tal como se describen en (3-4) anteriormente

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4-1) anteriormente,

30 R⁴ es tal como se describe en (5-1) anteriormente,

R⁵ es tal como se describe en (6-2) anteriormente,

Q es tal como se describe en (7-3-A) anteriormente,

35 W es tal como se describe en (8-2) anteriormente, y

n es tal como se describe en (9-2) anteriormente.

40 (10-3) El compuesto de la fórmula (I) descrito en (10-2) o una sal del mismo en el que

R¹ y R² son tal como se describen en (3-5) anteriormente,

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4-2) anteriormente, y

45 W es tal como se describe en (8-3) anteriormente.

(10-3-A)

50 El compuesto de la fórmula (I) descrito en (10-2-A) o una sal del mismo en el que

R¹ y R² son tal como se describen en (3-5) anteriormente,

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son tal como se describen en (4-2) anteriormente, y

55 W es tal como se describe en (8-3) anteriormente.

Los ejemplos de los compuestos específicos de la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

60 ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

65 ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

- ácido 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 5 ácido 3-[(2S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico,
- ácido [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético,
- 10 ácido 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico,
- ácido [(1-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético,
- 15 ácido 3-(4-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 20 ácido 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico y
- 25 ácido 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico.
- En otra realización, los ejemplos de los compuestos específicos de la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:
- 30 ácido 3-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 35 ácido 3-(4-{2-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-metoxipirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 40 ácido 3-(4-{3-fluoro-2-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[isopropil(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 45 ácido 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(3S)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 50 N-[(3S)-1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]-N-metil-β-alanina,
- ácido 1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-4-metoxipiperidin-4-carboxílico,
- 55 ácido 3-[4-(5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il)-2-(fluorometil)piperazin-1-il]propanoico,
- ácido 3-(4-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,
- 60 ácido 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(fluorometil)piperazin-1-il]propanoico,
- 65 ácido (4-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)acético,

ácido 3-(1-{6-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperidin-4-il)propanoico,

5 ácido 3-(4-{2-(dimetilamino)-6-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

ácido 3-{{(3R)-1-{6-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}pirrolidin-3-il}oxi}propanoico,

10 ácido 3-{4-[6-((5-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il]piperazin-1-il}propanoico y

15 ácido 3-(4-{5-fluoro-6-[4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico.

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

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

30 Además, también se incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) en la presente invención. 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 similares, mediante solvólisis o en un estado fisiológico. Los ejemplos de los grupos que forman el profármaco incluyen los descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) o "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Molecular Design, 163-198, y "Methods and Principles in Medicinal Chemistry, vol. 47, Prodrugs and Targeted Delivery (Wiley-VCH, 2010)".

35 Además, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I), y los compuestos de la fórmula (I) pueden formar una sal de adición ácida o una sal con una base, dependiendo de las clases de los sustituyentes en algunos casos. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen sales de adición ácidas 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 ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con cationes de metales tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, y con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina, lisina y ornitina, sales de amonio, y otros.

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

50 (Procedimiento de producción)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos, que usan las características basadas en sus estructuras básicas o las clases de los sustituyentes. En la actualidad, dependiendo de los tipos de los grupos funcionales, en algunas 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 para dar el grupo funcional), durante las etapas desde los materiales de partida hasta los productos intermedios. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores tal como se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", editado por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y similares, el cual puede seleccionarse de manera apropiada y usarse 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, retirando el grupo protector.

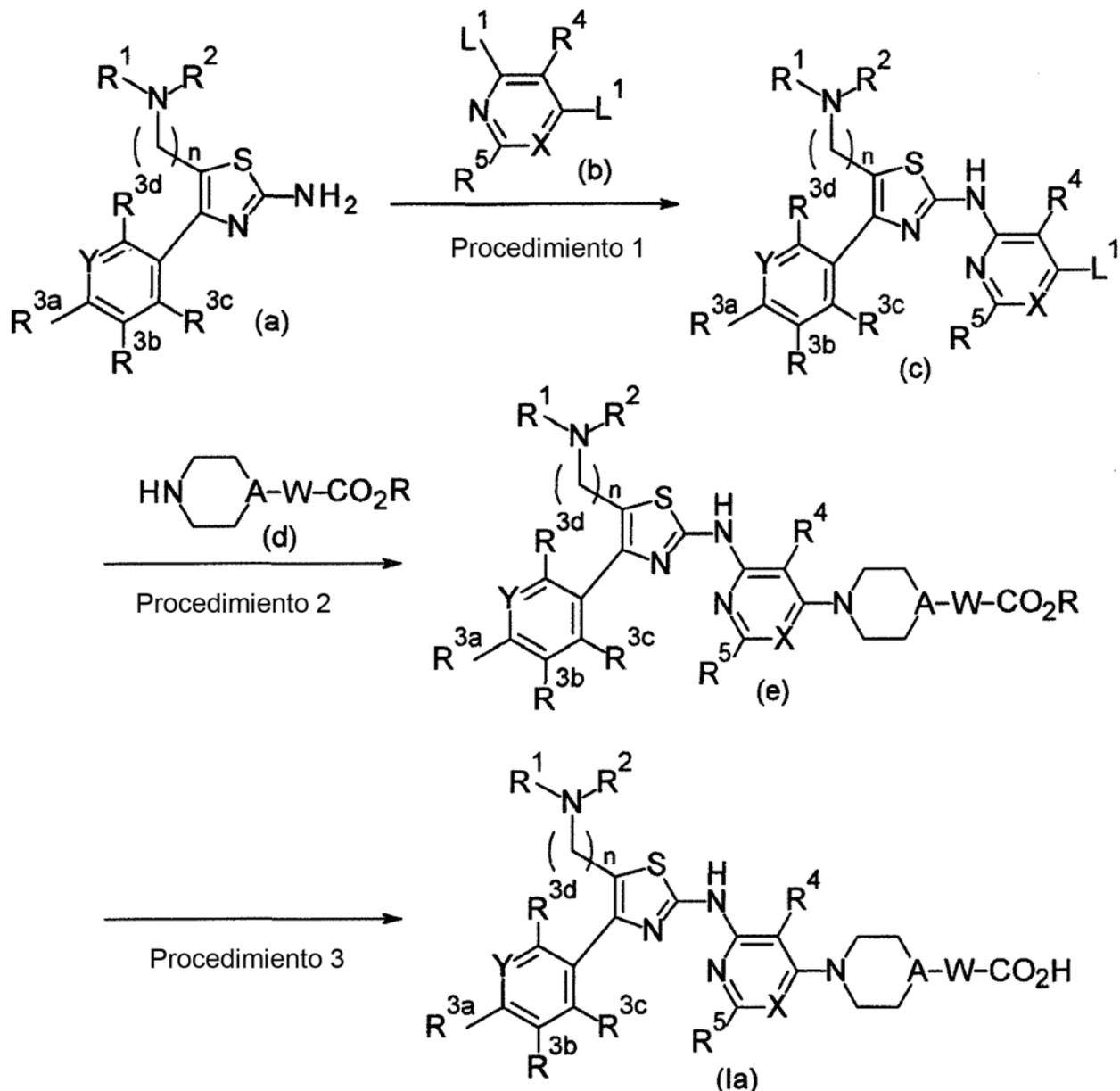
65 Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico durante las etapas desde los materiales de partida hasta los productos intermedios, de la misma manera que para los grupos protectores anteriores, o llevando a cabo de manera adicional la reacción usando el compuesto obtenido de la fórmula (I). 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 la fórmula (I). 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 tal como se muestran a continuación.

(Procedimiento de producción 1)

10 [Prod. quím. 6]



15 (en el que, R representa alquilo C₁₋₆ o bencilo, L¹ representa un grupo saliente, A representa N o CH, que pueden aplicarse a continuación en el presente documento).

Este procedimiento de producción es un método para producir un compuesto de la fórmula (Ia) en el que Q es piperazin-1,4-diilo o piperidin-1,4-diilo entre los compuestos de la fórmula (I) que son los compuestos de la presente invención, a partir del compuesto de la fórmula (a).

20

(Procedimiento 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (a) con el compuesto de la fórmula (b). En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente L¹ incluyen un grupo halógeno, un grupo metanosulfoniloxilo y un grupo p-toluenosulfoniloxilo.

Esta reacción se lleva a cabo usando el compuesto de la fórmula (a) y el compuesto de la fórmula (b), agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila desde bajo enfriamiento hasta bajo calentamiento a reflujo, preferiblemente a de 0°C a 90°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no se limitan particularmente, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, 1-metilpirrolidin-2-ona (NMP), 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 hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

[Bibliografía]

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

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

(Procedimiento 2)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (e) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (c) con un compuesto de la fórmula (d). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 1 del procedimiento de producción 1. Además, es posible intercambiar el orden del procedimiento 1 y el procedimiento 2.

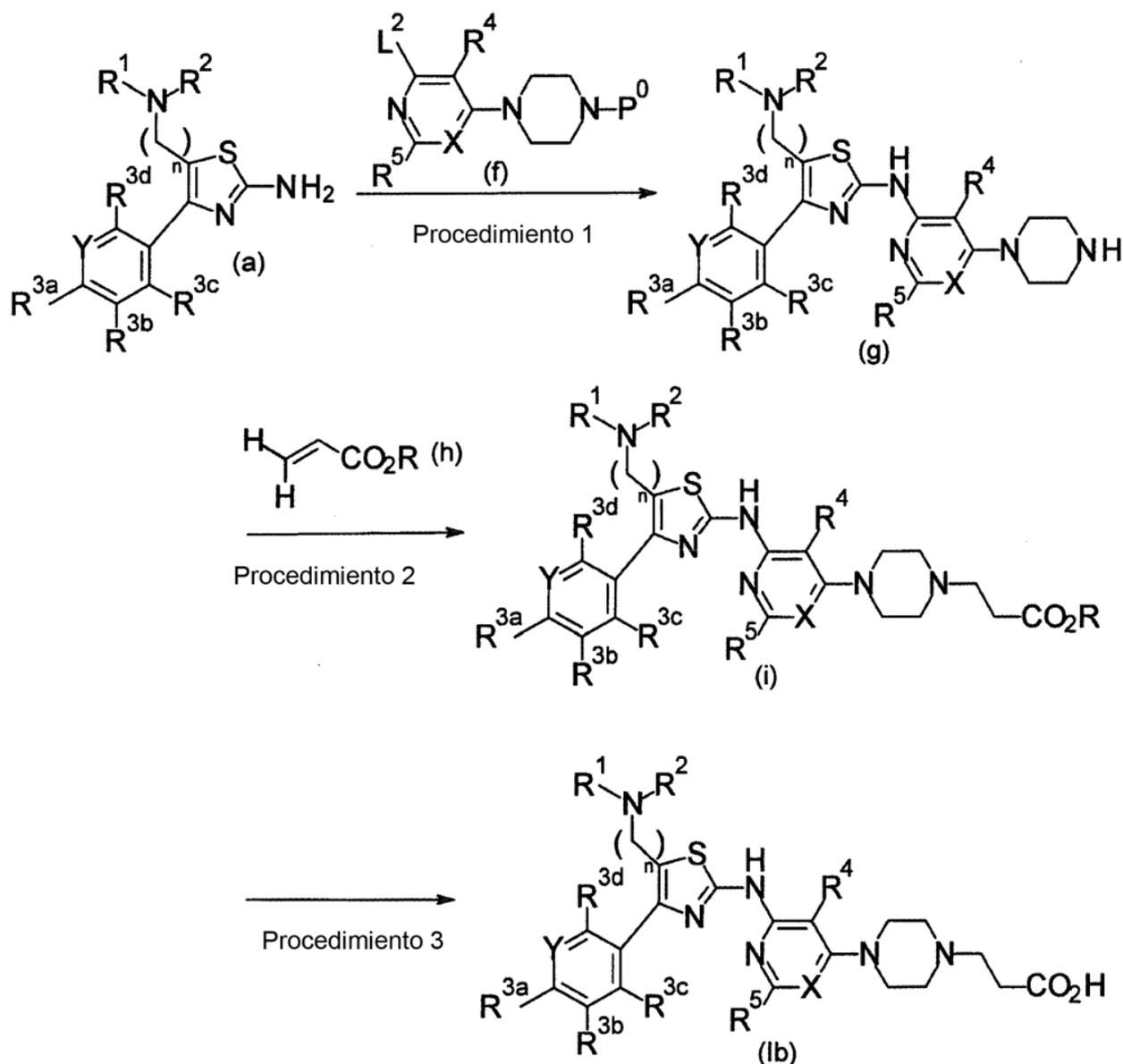
(Procedimiento 3)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (1a) desprotegiendo el compuesto de la fórmula (e).

Esta reacción se lleva a cabo usando el compuesto de la fórmula (e) y un reactivo de desprotección agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila desde bajo enfriamiento hasta calentamiento a reflujo, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin un disolvente. En el caso donde R es bencilo, esta reacción puede también llevarse a cabo sometiendo el compuesto de la fórmula (e) a una reacción de hidrogenación usando un catalizador de metales en una atmósfera de hidrógeno. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no se limitan particularmente, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol y similares, DMF, THF, y similares. Además, existen algunos casos en los que un disolvente mixto del disolvente y agua es muy adecuado para la reacción. Los ejemplos del reactivo de desprotección no se limitan particularmente, 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. Además, los ejemplos del catalizador de metales que puede usarse en la reacción de hidrogenación incluyen paladio sobre carbono e hidróxido de paladio.

(Procedimiento de producción 2)

[Prod. quím. 7]



(en el que, L^2 representa un grupo saliente, y P^0 representa un grupo protector, que puede aplicarse a continuación en el presente documento).

5 Este procedimiento de producción es un método para producir un compuesto de la fórmula (lb) en el que W es etileno, y Q es piperazin-1,4-diilo entre los compuestos de la fórmula (I) que son los compuestos de la presente invención, a partir del compuesto de la fórmula (a).

10 (Procedimiento 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (g) desprotegiendo tras hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (a) con un compuesto de la fórmula (f). En el presente documento, los ejemplos de un grupo saliente L^2 incluyen un halógeno, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares. Además, los ejemplos de un grupo protector P^0 incluyen un t-butoxicarbonilo (Boc), y similares.

La reacción se lleva a cabo usando el compuesto de la fórmula (a) y el compuesto de la fórmula (f) en cantidades equivalentes, o bien del mismo en una cantidad en exceso, agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila desde bajo enfriamiento hasta bajo calentamiento, preferiblemente a de temperatura ambiente a 150°C , habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no se limitan particularmente, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares,

N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y similares. Además, los ejemplos del ligando incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(difenilfosfino) (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2',4,6'-triisopropilbifenilo (XPhos), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfino (SPhos), triclohexilfosfino, di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfino), y similares. Además, los ejemplos de la base incluyen terc-butóxido de sodio, hexametildisilazida de litio, fosfato de potasio, y similares.

Además, la desprotección del grupo P⁰ puede llevarse a cabo haciendo referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006".

[Bibliografía]

- Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805
- Harwig, J. F. Acc. Chem. Res. 1998, 31, 852.

(Procedimiento 2)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de la fórmula (i) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (g) con un compuesto de la fórmula (h).

Esta reacción se lleva a cabo usando el compuesto de la fórmula (g) y el compuesto de la fórmula (h) en cantidades equivalentes, o bien de los mismos en una cantidad en exceso, agitando la mezcla en la condición de temperatura que oscila desde bajo enfriamiento hasta bajo calentamiento a reflujo, preferiblemente a de 0°C a 100°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no se limitan particularmente, 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 cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, DMF, NMP, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo, etanol, 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 piperidina, 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.

[Bibliografía]

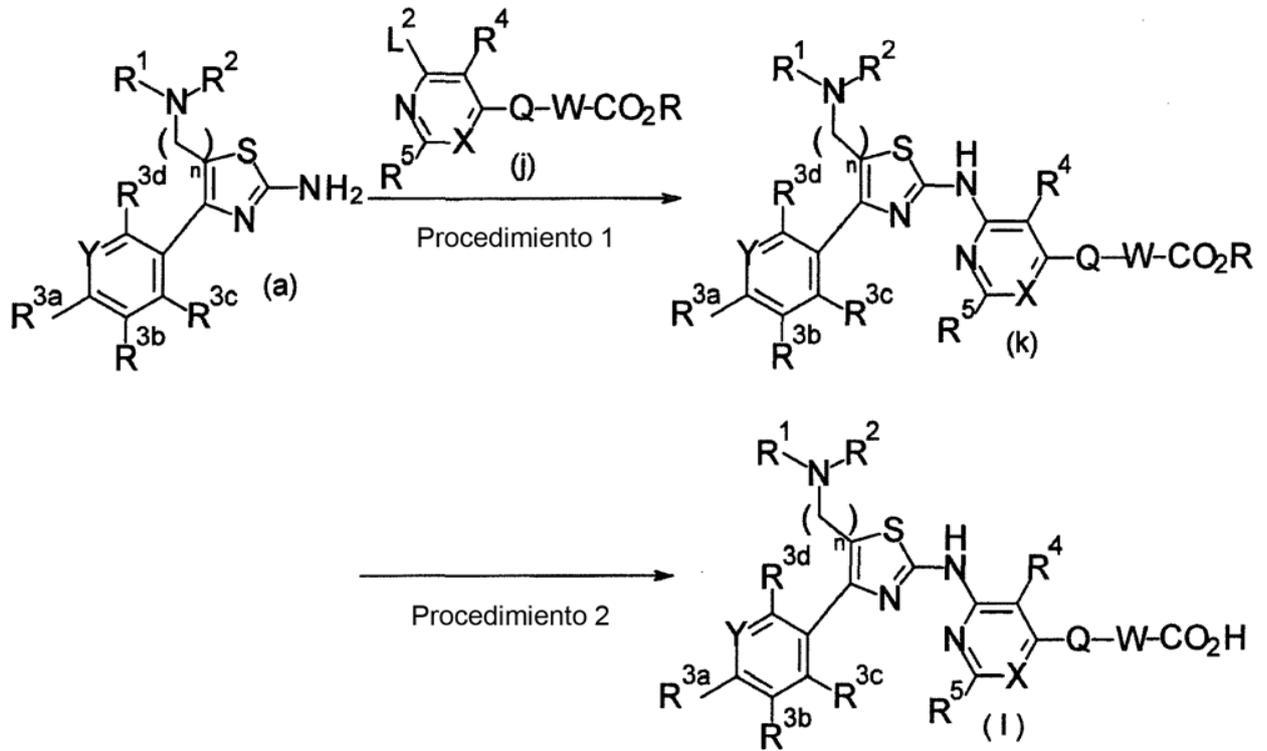
"Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

(Procedimiento 3)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (Ib) desprotegiendo el compuesto de la fórmula (i). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 3 del procedimiento de producción 1.

(Procedimiento de producción 3)

[Prod. quím. 8]



Este procedimiento de producción es otro método de preparación para el compuesto de la fórmula (l).

5 (Procedimiento 1)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de la fórmula (k) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (a) con un compuesto de la fórmula (j). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 1 del procedimiento de producción 2.

10

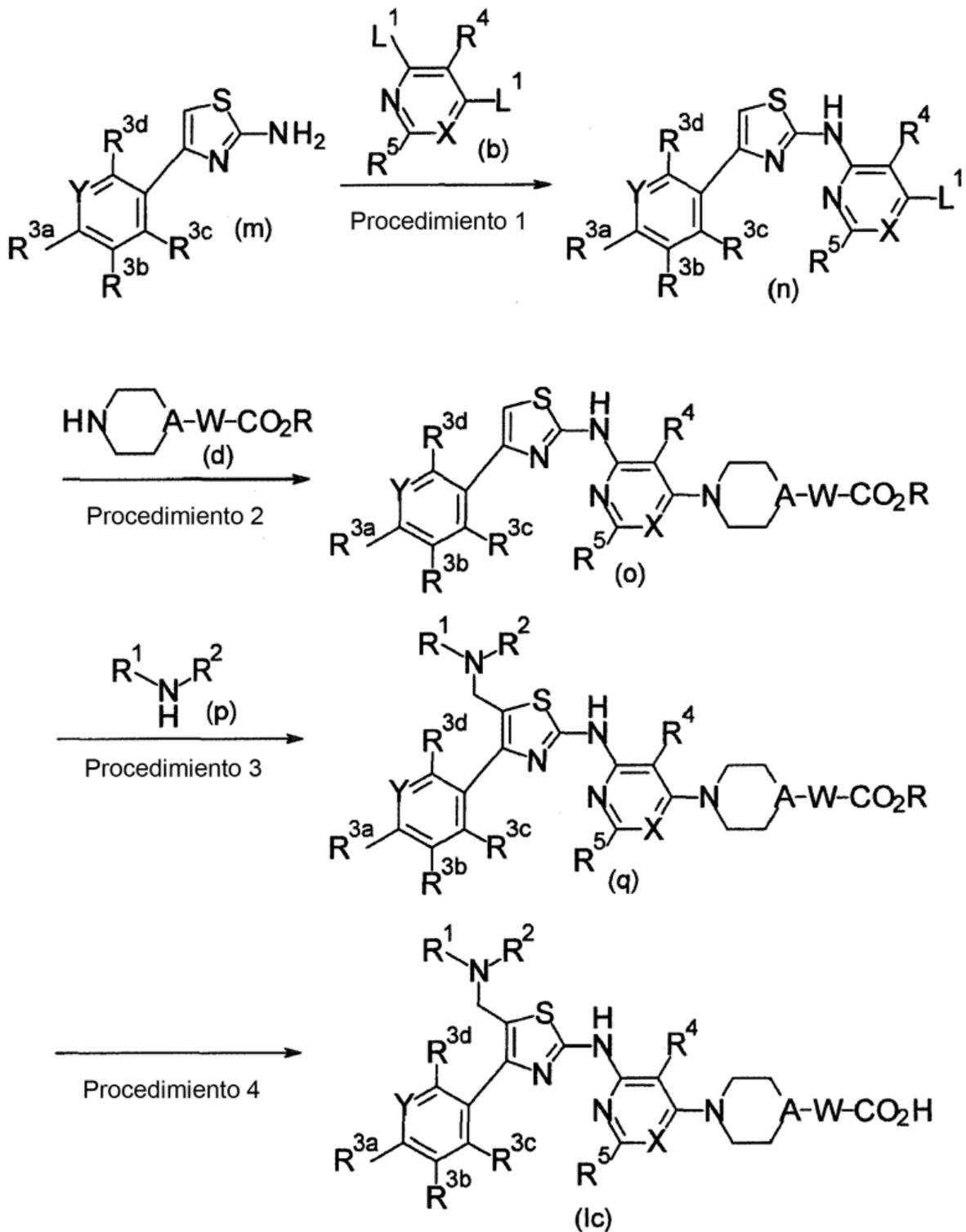
(Procedimiento 2)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de fórmula (l) desprotegiendo el compuesto de la fórmula (k). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 3 del procedimiento de producción 1.

15

(Procedimiento de producción 4)

[Prod. quím. 9]



Este procedimiento de producción es un método para producir un compuesto de la fórmula (lc) en el que Q es piperazin-1,4-diilo o piperidin-1,4-diilo, y n es 1 entre los compuestos de la fórmula (l).

5

(Procedimiento 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (n) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (m) con el compuesto de la fórmula (b). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 1 del procedimiento de producción 1.

10

(Procedimiento 2)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (o) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (n) con un compuesto de la fórmula (d). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 1 del procedimiento de producción 1.

5

(Procedimiento 3)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (q) sometiendo el compuesto de la fórmula (o) a una reacción de Mannich usando un compuesto de la fórmula (p) y formaldehído. Es posible emplear un método descrito en *Journal of the American Chemical Society* escrito por Albertson, N.F. 1948, 70, 669 y *Bulletin of the Chemical Society of Japan* escrito por Bhargava, P.N., Sharma, S.C. 1965, 38, 909, o un método similar a estos.

10

(Procedimiento 4)

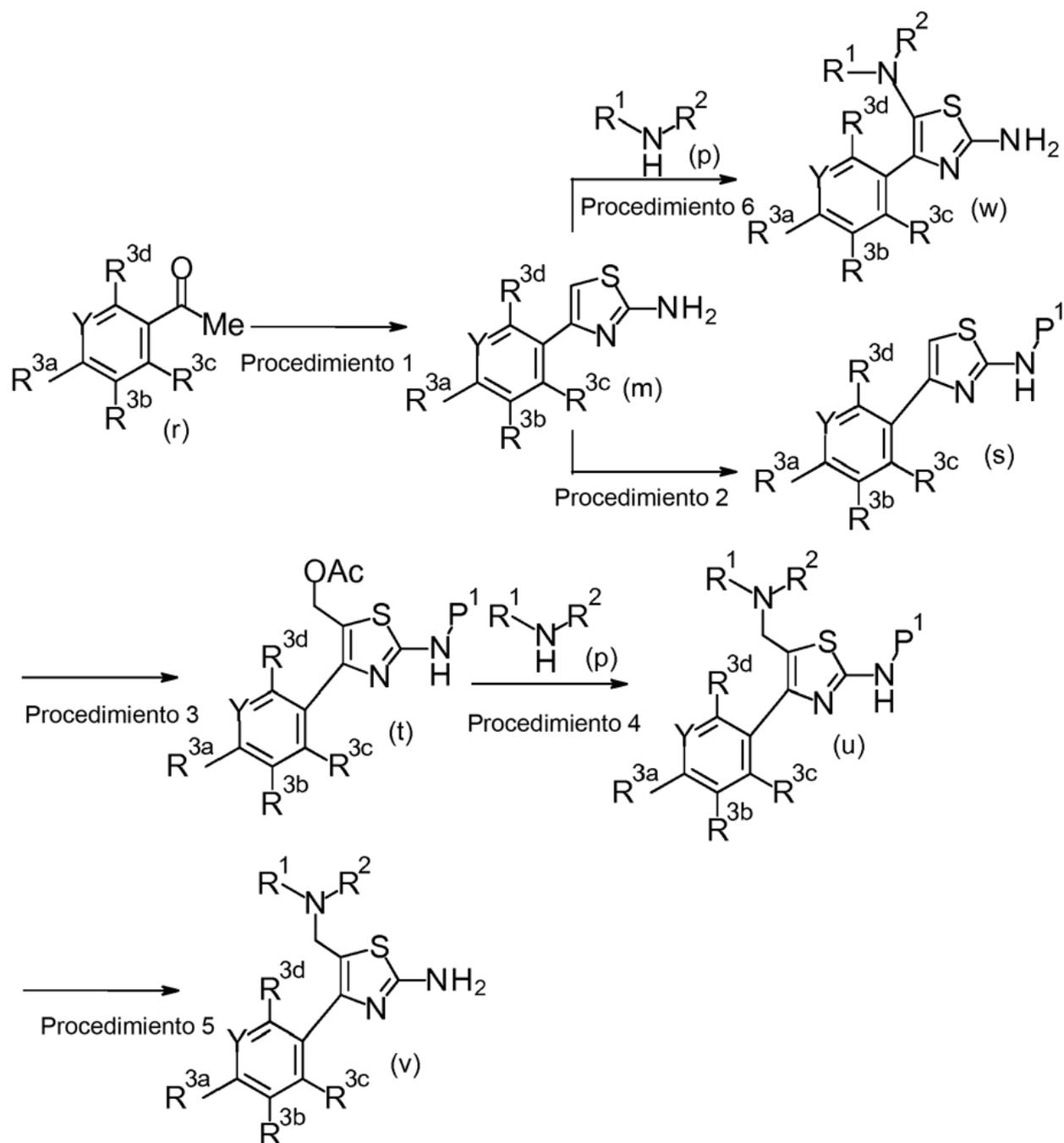
Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (lc) desprotegiendo el compuesto de la fórmula (q). Las condiciones de reacción son las mismas que en el procedimiento 3 del procedimiento de producción 1.

15

(Síntesis de materiales de partida)

20

[Prod. quím. 10]



(en el que, Me representa metilo, Ac representa acetilo y P^1 representa un grupo protector).

- 5 Este procedimiento de producción es un método para producir un compuesto de la fórmula (v) en el que $n = 1$, un compuesto de la fórmula (w) en el que $n = 0$, entre los compuestos de la fórmula (a) que son materiales de partida en los procedimientos de producción 1 a 3 anteriormente descritos, y el compuesto de la fórmula (m) que es un material de partida del procedimiento de producción 4. En el presente documento, los ejemplos del grupo protector P^1 incluyen los grupos protectores de los grupos amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, tal como un grupo acetilo.

(Procedimiento 1)

- 15 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto de la fórmula (m) que tiene 2-aminotiazol a partir de un compuesto de la fórmula (r). Es posible obtener el compuesto de la fórmula (m) que tiene 2-aminotiazol haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (r) con un agente de bromación tal como tribromuro de trimetilfenilamonio, y luego haciéndolo reaccionar con tiourea en un disolvente que es inerte a la reacción. Es posible emplear un método descrito en Journal of the American Chemical Society escrito por Dodson R.M. *et al.*, 1945, 67, 2242, o un método

similar a este.

(Procedimiento 2)

- 5 Esta etapa es una etapa de protección del grupo amino del compuesto de la fórmula (m). En el presente documento, 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.

(Procedimiento 3)

- 10 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de la fórmula (t) introduciendo un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol en un compuesto de la fórmula (s). La etapa puede llevarse a cabo haciendo reaccionar una disolución acuosa de formaldehído o un paraformaldehído con un compuesto de la fórmula (s) en presencia de un disolvente de ácido acético en la condición de temperatura que oscila desde a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento, o desde a temperatura ambiente hasta a reflujo. Además, esta reacción puede llevarse a cabo bajo irradiación de microondas. Obsérvese que, es posible llevar a cabo la reacción añadiendo ácido acético en un disolvente que es inerte a la reacción tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y éteres, en vez del disolvente de ácido acético. Además, la reacción puede llevarse a cabo añadiendo adicionalmente anhídrido acético.

20 (Procedimiento 4)

- 25 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de la fórmula (u) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (p) con respecto a y el compuesto de la fórmula (t) en una condición básica. La presente reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (t) con el compuesto de la fórmula (p) en presencia de una base orgánica tal como trietilamina y N,N-diisopropiletamina en un disolvente orgánico que es inerte a la reacción tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, DMF, DMSO y NMP. Además, el compuesto de la fórmula (p) también puede usarse en una cantidad en exceso en vez de la base orgánica. La reacción puede llevarse a cabo en la condición de temperatura que oscila desde bajo enfriamiento hasta a temperatura ambiente; desde a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento; o desde a temperatura ambiente hasta a reflujo.

(Procedimiento 5)

- 35 La etapa es una etapa de obtención del compuesto de la fórmula (v) retirando el grupo protector del compuesto de la fórmula (u). En el presente documento, esta reacción puede llevarse a cabo haciendo referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006".

(Procedimiento 6)

- 40 Esta etapa es una etapa de obtención del compuesto de la fórmula (w) a partir del compuesto de la fórmula (m). Esta reacción se lleva a cabo mediante una reacción de ipso-sustitución usando el compuesto de la fórmula (p) tras la bromación de la posición 5 de tiazol en el compuesto de la fórmula (m) usando un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida para obtener el compuesto de la fórmula (w).

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

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

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

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

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃

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

Un gen de receptor muscarínico M₃ humano (n.º de registro de GenBank: NM_000740.2) se introdujo en un vector

de expresión pcDNA3.1 (marca comercial registrada) (Life Technologies).

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

5 Se introdujo un vector que expresa un receptor muscarínico M₃ humano en una célula CHO-K1 (n.º de ATCC: CCL-61). La introducción se llevó a cabo 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 L-glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10% y Geneticin 2,0 mg/ml (marca comercial registrada) (Life Technologies) durante 4 semanas para adquirir un clon resistente al fármaco.

c) Medición de concentración de Ca²⁺ intracelular

15 Las células obtenidas en b) anteriormente se suspendieron en un α-MEM que incluía glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10% y Geneticin 0,2 mg/ml (marca comercial registrada) hasta la cantidad de desde 1,2 hasta 1,5 x 10⁴ células/pocillo el día antes del experimento, se dispensaron en una placa de 384 pocillos (n.º de modelo 353962, BD Biosciences), y se incubaron durante la noche a 37°C y CO₂ al 5%. El medio se reemplazó con un tampón de carga (un tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que incluía Fluo 4-AM 3,1 μM (Dojindo Laboratories), BSA 1 g/l, HEPES 20 mM (pH 7,5) y probenecida 2,5 mM)), y se incubaron durante aproximadamente 20 2 horas a temperatura ambiente. Después de esto, las células se lavaron con un lavador de placas ELx405 (marca comercial registrada) (BIO-TEK Instrument, Inc.) configurado con el tampón de ensayo, y configurado en un sistema de medición de concentración de Ca²⁺ intracelular (FLIPR^{tetra} (marca comercial registrada), Molecular Device). Las sustancias de prueba se disolvieron usando DMSO. Las sustancias de prueba (concentración final de 1 μM o 10 μM) y carbacol (Sigma, concentración final de 0,0024 nM a 10 μM) que se había diluido cada una en el tampón de ensayo de antemano, se configuraron en un dispositivo FLIPR^{tetra} (marca comercial registrada). Las sustancias de prueba se añadieron a las células en el dispositivo y tras aproximadamente 5 minutos, se añadió carbacol a las células. Se midió una tasa de aumento de la concentración de Ca²⁺ intracelular mediante carbacol (longitud de onda de excitación de 470 a 495 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 515 a 575 nm).

30 Para la actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃, se usó como índice un desplazamiento hacia un lado de concentración inferior de una curva de concentración-respuesta de carbacol mediante la sustancia de prueba. Es decir, un valor mínimo en la respuesta de carbacol se tomó como el 0%; un valor máximo en la respuesta de carbacol se tomó como el 100% a partir de la curva de concentración-respuesta de carbacol; la concentración de carbacol que presentaba una respuesta del 50% se calculó como un valor CE₅₀, usando un método de regresión no lineal modelo Sigmoid-Emax, y por tanto, la actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃ se determinó dividiendo el valor de CE₅₀ de carbacol en ausencia de la sustancia de prueba entre el valor de CE₅₀ de carbacol en presencia de la sustancia de prueba. Por ejemplo, cuando el valor de CE₅₀ de carbacol en ausencia de la sustancia de prueba fue de 0,1 μM y el valor de CE₅₀ de carbacol en presencia de la sustancia de prueba fue de 0,01 μM, el valor de la actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃ se vuelve 10, demostrando que la sustancia de prueba produce un desplazamiento de 10 veces en el valor de CE₅₀ hacia el lado de baja concentración. En las tablas a continuación, las columnas de 10 μM (desplazamiento en veces) muestra los valores en un caso en el que la sustancia de prueba se añade a una concentración final de 10 μM y las columnas de 1 μM (desplazamiento en veces) muestran los valores en un caso en el que la sustancia de prueba se añade para una concentración final de 1 μM.

45 La actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M₃ (desplazamiento en veces) de los compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en las tablas 1 y 2. Sin embargo, Ej. representa los n.ºs de compuesto de ejemplo tal como se describirá posteriormente (esto se aplicará a continuación en el presente documento).

50 [Tabla 1]

Ej.	10 μM (Desplazamiento en veces)	1 μM (Desplazamiento en veces)	Ej.	10 μM (Desplazamiento en veces)	1 μM (Desplazamiento en veces)
1	310	165	33	43	10
2	182	43	34	54	24
3	86	31	35	114	36
4	163	26	36	201	99
5	116	31	37	178	18
6	222	21	38	70	22
7	153	71	39	106	21

ES 2 736 098 T3

8	131	32	40	125	34
9	203	68	41	116	14
10	176	42	42	21	3
11	173	62	43	159	35
12	163	34	44	167	26
13	217	90	45	118	36
14	155	23	46	210	19
15	173	42	47	55	26
16	96	34	48	38	5
17	118	35	49	76	18
18	157	31	50	223	88
19	84	12	51	123	45
20	106	17	52	92	14
21	139	33	53	126	31
22	59	10	54	119	35
23	82	16	55	123	35
24	102	9	56	127	62
25	61	6	57	144	54
26	158	23	58	289	70
27	114	30	59	259	120
28	23	4	60	61	24
29	78	12	61	74	29
30	141	35	62	137	32
31	92	23	63	150	61
32	218	123	64	120	24

[Tabla 2]

Ej.	10 µM (Desplazamiento en veces)	1 µM (Desplazamiento en veces)	Ej.	10 µM (Desplazamiento en veces)	1 µM (Desplazamiento en veces)
65	318	59	84	100	48
66	155	34	85	169	69
67	328	102	86	74	28
68	625	196	87	15	2
69	114	54	88	22	4
70	117	49	89	118	19
71	215	63	90	236	65
72	167	172	91	42	11
73	369	84	92	84	29
74	140	45	93	51	7
75	129	98	94	54	19
76	128	26	95	163	38
77	65	32	96	58	8
78	81	14	97	67	12

79	99	16	98	91	10
80	365	141	99	90	25
81	55	12	100	261	59
82	303	94	101	78	36
83	162	41	102	110	32

Los compuestos de ejemplo en las tablas 1 y 2 desplazaron una curva de respuesta-concentración de carbacol hacia un lado de concentración inferior cuando se añadieron a 1 μM y 10 μM . Además, para todos los compuestos de ejemplo, desde el punto de vista de que los compuestos solos no cambian la concentración de Ca^{2+} intracelular, se encontró que estos compuestos no tenían actividad agonística del receptor muscarínico M_3 .

Ejemplo de prueba 2:

Efecto sobre la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico en vejiga aislada de rata

Como un efecto sobre la contracción dependiente de la estimulación nerviosa de la vejiga *in vitro*, el efecto de los compuestos de ejemplo de la presente invención en la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico de la vejiga aislada de rata se midió 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 de 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 con 10 ml de una disolución de Krebs-Henseleite. La disolución de Krebs-Henseleite se aireó al 95% de O_2 y el 5% CO_2 , y se mantuvo a 37°C. Tras llevar a cabo la estabilización a una tensión inicial de 1 g, la contracción se produjo dos veces con KCl 60 mM. Tras la estabilización de la muestra con una disolución de Krebs-Henseleite, la contracción se produjo llevando a cabo estimulación de campo eléctrico a 20 V con un dispositivo de estimulación eléctrica (Nihon Kohden) (una frecuencia de estimulación de 8 Hz, un ancho de pulso de 0,3 ms, y un tiempo de estimulación de 10 segundos). Repitiendo la estimulación eléctrica transmural en un intervalo de 2 minutos, se ajustó una tensión para obtener una altura de contracción de aproximadamente el 50% de la respuesta contráctil a 20 V. Tras haberse estabilizado la contracción mediante estimulación de campo eléctrico, se añadieron al mismo 10 μl de las sustancias de prueba disueltas en DMSO al 100% 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 tras haberse estabilizado la respuesta contráctil de baja concentración. La respuesta se llevó a un ordenador personal a través de 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 aumento (% de pre) de las contracciones de la vejiga aislada tras el tratamiento con la sustancia de prueba.

Las tasas de aumento de las contracciones de la vejiga aislada mediante 10 μM de algunos compuestos de ejemplo se muestran en la tabla 3.

Además, se confirmó por separado que todos los compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba no produjeron contracción en un estado en el que no había estimulación eléctrica y los compuestos solos no mostraron una acción de contracción de la vejiga.

[Tabla 3]

Ej.	Tasa de aumento de las contracciones de la vejiga extraída (% de pre)
1	120
3	136
4	127
8	193
9	187
10	271
11	219
12	166
13	127
14	169

17	199
18	199
19	161
91	124

A partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de ejemplo solos, que se habían sometido a la presente prueba, no producen una acción de contracción en la vejiga de rata aislada, pero tienen una acción de aumento de la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico.

5 Ejemplo de prueba 3: Efecto sobre la elevación inducida por la estimulación del nervio pélvico de la presión intravesical en ratas anestesiadas

10 El efecto de los compuestos de ejemplo de la presente invención sobre la elevación inducida por la estimulación eléctrica del nervio pélvico de la presión intravesical usando ratas como una acción de contracción dependiente de la estimulación nerviosa de la vejiga *in vivo* se midió mediante el siguiente método. Es decir, se usaron ratas hembra SD (Japan SLC, Inc.) y se diseccionó su parte inferior del abdomen en la línea media bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/kg i.p.). Tras 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 mediante una pinza. Tras inyectar 15 aproximadamente 200 μ l de solución salina a través de la cánula que se había insertado en la vejiga, el otro lado se conectó a un transductor de presión para medir la presión intravesical. Bajo una observación con microscopio estereoscópico, se desprendió el nervio pélvico en la proximidad de la vejiga y se colocó un electrodo para estimulación nerviosa (unique Medical). La cavidad abdominal se llenó con aceite mineral (MP BIOMEDICALS). Tras colocarlo en un periodo de estabilización postoperatorio, el nervio pélvico se sometió a estimulación eléctrica (voltaje de estimulación: 10 V, frecuencia de estimulación: 8 Hz, ancho de pulso: 0,3 ms y tiempo de estimulación: 20 10 segundos) para provocar la elevación de presión intravesical, usando un estimulador eléctrico (Nihon Kohden). Repitiendo la estimulación eléctrica en un intervalo de 2 minutos mientras se ajustaba el voltaje, el voltaje se ajustó para provocar aproximadamente del 50% al 70% de elevación de presión intravesical provocada a 10 V. Después de esto, repitiendo la estimulación eléctrica en un intervalo de 10 minutos, el aumento en la presión intravesical mediante estimulación eléctrica se estabilizó tres veces o más, y luego se administró la sustancia de prueba (una 25 cantidad de administración de 3 mg/kg) desde el catéter retenido en la vena a un volumen de 1 ml/kg, midiendo así un efecto de la elevación de la presión intravesical de la sustancia de prueba durante 1 hora. La sustancia de prueba se disolvió en agua complementada con DMSO al 10% y Cremophor al 10%.

30 La respuesta se aplicó a un ordenador personal a través de PowerLab (marca comercial registrada) y se analizó mediante LabChart (marca comercial registrada). Se calculó la AUC de cada elevación de la presión intravesical, se calculó la tasa de elevación de la presión intravesical (% de pre) tras el 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 periodo dentro de una hora tras la administración del compuesto se 35 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 presión intravesical (% de pre)	Ej.	Tasa de aumento de presión intravesical (% de pre)
1	197	38	142
2	143	39	123
3	146	40	212
4	178	43	177
5	146	45	182
8	178	51	129
9	200	53	145
10	169	54	150
11	181	55	189
12	152	58	175

13	186	59	225
14	121	63	198
15	130	65	174
16	111	67	169
17	144	68	172
18	153	69	150
19	125	70	151
20	118	71	197
21	116	77	140
26	125	86	164
27	123	91	144
29	145	92	105
30	124	94	114
31	138	97	143
32	232	98	139
34	159	99	121
35	154	100	145
36	191		

Además, se confirmó que los compuestos de ejemplo evaluados en la presente prueba no produjeron 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 indicados en la tabla 4 solos no muestran elevación de la presión intravesical pero tienen una acción de efecto de aumento sobre la elevación inducida por la estimulación eléctrica del nervio pélvico de presión intravesical 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 la fórmula (I) tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M_3 , y además, potencia la contracción de la vejiga de una manera dependiente de la estimulación nerviosa en *in vitro*, así como potencia una elevación en la presión intravesical de una manera dependiente de la estimulación nerviosa en *in vivo*. Por consiguiente, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M_3 , en particular, disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en las enfermedades uretrales/de la vejiga. El compuesto de la fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar, por ejemplo, disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, fallo en la relajación de la uretra, disinergia del detrusor-esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica y cálculos en las vías urinarias. En particular, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurogénica.

25 Además, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un fármaco terapéutico que es más excelente en seguridad desde el punto de vista de que el compuesto solo no muestra un efecto agonístico sobre un receptor muscarínico M_3 , pero muestra un efecto sobre el aumento de la contracción dependiente de la estimulación nerviosa de la vejiga, y por consiguiente, pueden evitarse los efectos secundarios colinérgicos que se han notificado en los fármacos existentes.

30 Una composición farmacéutica que incluye una o dos o más clases del compuesto de la fórmula (I) como un principio activo puede prepararse 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 usado habitualmente.

35 La administración puede efectuarse o bien por administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o administración parenteral a través 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 una composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En una composición sólida de este tipo, una clase o dos o más clases de los principios activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador, o un agente 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, o similares farmacéuticamente aceptables, y también incluye diluyentes inertes generalmente usados, por ejemplo, etanol o agua purificada. La composición líquida también puede incluir agentes auxiliares tales como un agente que ayuda a la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, aromáticos y antisépticos, además del diluyente inerte.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones o emulsiones de disoluciones acuosas y 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 a la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, combinación de un bactericida o irradiación. Además, estas también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y disolviéndolo o suspendiéndolo en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

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

Como los agentes transmucosos tales como un inhalador y un agente transnasal, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según un método conocido en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden añadirse de manera apropiada al mismo un excipiente conocido, y también un agente de ajuste de pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similares. Para la administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o aspiración. 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 dispositivo o difusor conocido tal como un dispositivo de inhalación de administración dosificada. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para un uso de administración sencilla o múltiple, y pueden usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado que usa un agente propelente apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tales como clorofluoroalcanos y dióxido de carbono, u otras formas.

Habitualmente, en el caso de administración oral, la dosis diaria es desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 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, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de manera adecuada 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, un agente transmucoso se administra a una dosis desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez o varias veces al día. La dosis se decide de manera apropiada en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad y el género, y similares.

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

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

Ejemplos

A continuación en el presente documento, el procedimiento de producción para el compuesto de la fórmula (I) se describirá en más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los

compuestos descritos en los ejemplos a continuación. Además, los procedimientos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de preparación. Además, los procedimientos de producción para el compuesto de la fórmula (I) no se limitan a los procedimientos de producción de los ejemplos específicos mostrados a continuación, pero el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante una combinación de estos procedimientos de producción o un método que sea 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 los compuestos en algunos casos.

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

Ej.P.: n.º de ejemplo de preparación, Ej.: n.º de ejemplo, Sin.P.: método de preparación del compuesto del ejemplo de preparación (el número en la columna de Sin.P. indica que el compuesto se produjo usando el correspondiente material de partida de la misma manera que el compuesto que tiene el número como el número del compuesto del ejemplo de preparación. Por ejemplo, el compuesto en el que la columna de Sin.P. es 2 significa que se preparó de la misma manera que el compuesto del ejemplo de preparación 2), Sin.: método de preparación de compuestos de ejemplo (el número en la columna de Sin. indica que el compuesto se produjo usando el correspondiente material de partida de la misma manera que el compuesto que tiene el número como el número del compuesto de ejemplo. Por ejemplo, el compuesto en el que la columna de Sin. es 2 significa que se preparó de la misma manera que el compuesto del ejemplo 2), Estr.: fórmula química estructural (Me representa metilo, Et representa etilo, i-Pr representa isopropilo, c-Pr representa ciclopropilo, tBu representa terc-butilo, Boc representa terc-butoxicarbonilo y Ac representa acetilo), DAT...: datos fisicoquímicos, ESI+: valores m/z en espectroscopía de masas (método de ionización ESI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valores m/z en espectroscopía de masas (método de ionización ESI, que representa $[M-H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: valores m/z en espectroscopía de masas (APCI/ESI-EM (método de ionización química a presión atmosférica APCI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario; en el que APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI)), EI: valores m/z en espectroscopía de masas (método de ionización EI, que representa $[M]^+$ a menos que se especifique lo contrario), CI: valores m/z en espectroscopía de masas (método de ionización CI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), RMN-CDC13: δ (ppm) de picos en ^1H -RMN en CDCl_3 , RMN-DMSOd6: δ (ppm) de picos en ^1H -RMN en DMSO-d_6 , s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuarteto (espectro) a: ancho (espectro) (por ejemplo: sa), m: multiplete (espectro). Además, HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto es un monoclóhidrato; y 2HCl indica que el compuesto es un diclorhidrato.

Además, en aras de la comodidad, una concentración de mol/l se representa por 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 añadió hidruro de sodio (90 mg, dispersión al 60% en aceite) a una mezcla de 5- $\{[(2R,5R)-2,5\text{-dimetilpirrolidin-1-il}]\text{metil}\}$ -4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (300 mg), 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (175 mg), y tetrahydrofurano deshidratado (6,0 ml) en una atmósfera de argón bajo enfriamiento en baño de hielo-metanol, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se extrajo el resultante con acetato de etilo tras añadir agua helada a la mezcla de reacción. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 6-cloro-N-5- $\{[(2R,5R)-2,5\text{-dimetilpirrolidin-1-il}]\text{metil}\}$ -4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-amina (407 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 2

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml) a una mezcla de N²-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁵-isopropil-N⁵-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2,5-diamina (279 mg), diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (440 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (NMP) (6,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-{4-[6- $\{[(2R,5R)-2,5\text{-dimetilpirrolidin-1-il}]\text{metil}\}$ -5-[isopropil(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-2-il]amino}-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il}propanoato de etilo (303 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 3

Se agitó una mezcla de 6-cloro-5-fluoro-N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5- $\{[(2R)-2\text{-metilpirrolidin-1-il}]\text{metil}\}$ -1,3-tiazol-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (662 mg), diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (1,7 g), N,N-diisopropiletilamina (4,0 ml) y NMP (10 ml) a 80°C durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla

de reacción para separar la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (353 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 4

Se agitó una mezcla de 3-[(2S)-4-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (145 mg), 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (150 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (110 mg), 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(difenilfosfino) (150 mg), carbonato de cesio (520 mg) y tolueno (3,0 ml) a 100°C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. 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) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (192 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 5

Se agitó una mezcla de 3-[4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-il]propanoato de terc-butilo (497 mg), 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (500 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (640 mg), 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(difenilfosfino) (900 mg), carbonato de cesio (1,9 g) y NMP (15 ml) a 100°C durante 6 horas bajo una atmósfera de argón. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua, y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó un filtrado 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 (cloroformo-acetato de etilo), cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), y cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 3-(4-{3-fluoro-2-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de terc-butilo (387 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 6

Se añadió (2R)-2-metilpirrolidina (0,15 ml) a una mezcla de 3-{4-[5-fluoro-6-[(4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]propanoato de etilo (400 mg), paraformaldehído (65 mg) y ácido acético (6,0 ml), y se agitó a 75°C durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo con acetato de etilo y agua. A la mezcla de reacción 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 se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (328 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 7

Se añadió paraformaldehído (55 mg) a una mezcla de 3-{4-[5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]propanoato de etilo (300 mg), clorhidrato de (3S)-3-metoxipirrolidina (110 mg) y ácido acético (5,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió anhídrido acético (0,50 ml) y se agitó a 85°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutra (hexano-acetato de etilo) y cromatografía en columna de gel de sílice neutra (cloroformo-metanol) para obtener 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (150 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 8

Se agitó una mezcla de N-(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-3-fluoro-4-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (300 mg), acrilato de etilo (0,50 ml) y etanol (10 ml) a 100°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-fluoropiridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (137 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 9

Se agitó una mezcla de 4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-

il)amino]-3-fluoropiridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (457 mg), y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (13 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadieron cloroformo y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo. Se separó la fase orgánica, 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 básica (cloroformo-metanol) para obtener N-(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)-3-fluoro-4-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (302 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 10

Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2,2 ml) a una mezcla de (3S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (154 mg) y tetrahidrofurano (0,64 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener trihidroclorhidrato de 5-fluoro-N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)-6-[(2S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-amina (159 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 11

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,0 ml) a una mezcla de N-(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (240 mg) y etanol (4 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. 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 obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-2-amina (164 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 12

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 (5,0 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.

Ejemplo de preparación 13

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 concentrado (8,0 ml) y agua (2,0 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 básica (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.

Ejemplo de preparación 14

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), 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 luego se lavó el sólido obtenido con metanol, y se recogió mediante filtración. Se mezclaron el sólido obtenido (1,8 g) y NMP (20 ml), (2R)-2-metilpirrolidona (608 mg) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo 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 15

Se agitó una mezcla de acetato de {2-acetamida-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (1,0 g), clorhidrato de (-)-(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina (600 mg), N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml) y NMP (10 ml) a 100°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión

reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener un aceite. Al aceite obtenido (1,4 g) se le añadió acetato de etilo y 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 para obtener N-(5-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (965 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 16

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml) a una mezcla de acetato de {2-acetamida-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (525 mg), clorhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina (201 mg) y N,N-dimetilformamida (DMF) (4,2 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina (244 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,69 ml), y se agitó la mezcla obtenida a 140°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[-il]metil)-1,3-tiazol-2-il)acetamida (245 mg) como un aceite.

Ejemplo de preparación 17

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), disolución acuosa de formaldehído al 36% (7,5 ml) y anhídrido acético (9,0 ml) a 170°C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y se lavó la fase orgánica con 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 obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter, se recogió mediante filtración, y se secó para obtener acetato de {2-acetamida-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (2,6 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 18

Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de N-(4-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (3,8 g), disolución acuosa de formaldehído al 37% (5,1 ml), anhídrido acético (11 ml) y ácido acético (19 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo obtenido con hexano-diisopropil éter para obtener acetato de {2-acetamida-4-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilo (2,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 19

Se agitó una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (2,8 g), piridina (10 ml) y anhídrido acético (4,0 ml) a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se recogió el sólido obtenido mediante filtración. Se lavó el sólido obtenido con metanol, se recogió mediante filtración, y se secó 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 añadió N-bromosuccinimida (190 mg) a una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (250 mg) y DMF (6,0 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió N-(2-metoxietil)propano-2-amina (0,17 ml) y carbonato de potasio (420 mg), seguido por agitación a 80°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y agua, seguido por extracción con acetato de etilo, y 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 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁵-isopropil-N⁵-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2,5-diamina (241 mg) como un aceite.

Ejemplo de preparación 21

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (143 g) a una mezcla de 1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etanona (78 g) y tetrahidrofurano (625 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con etanol (625 ml), y a la mezcla se le añadió tiourea (35 g), seguido por agitación a 65°C hasta 75°C durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y luego 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, se le añadió agua-etanol al 70% (600 ml) a la misma, y se disolvió la mezcla a 76°C. Se enfrió la disolución obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla con hielo, se agitó durante 2 horas, y luego se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (57 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 22

Se añadieron de manera secuencial diclorhidrato de 3-[(2S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (400 mg) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml) a una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (220 mg) y NMP (3,3 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó con agua. 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 3-[(2S)-4-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (434 mg) como un aceite.

Ejemplo de preparación 23

Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-3-fluoropiridina (800 mg), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g), carbonato de potasio (2,7 g) y NMP (16 ml) a 80°C durante la noche, y luego se agitó a 100°C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. 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 4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (612 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 24

Se agitó una mezcla de piperazin-1-carboxilato de bencilo (15 ml), acrilato de terc-butilo (15 ml) y etanol (50 ml) a 100°C durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (100 ml), agua (50 ml) y ácido clorhídrico 1 M (100 ml), y se separó la fase acuosa. Se añadieron acetato de etilo (500 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 ml) a la fase acuosa, se separó la fase orgánica, y se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 4-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (29 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 25

Se agitó una mezcla de (3S)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (633 mg), acrilato de etilo (0,39 ml) y etanol (1,9 ml) a 80°C durante 3 horas bajo irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (444 mg) como un aceite.

Ejemplo de preparación 26

Se añadió N-metilmorfolina (0,65 ml) a una mezcla de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), propionato de etilo (1,9 ml) y cloruro de metileno (16 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. 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 (3R)-3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]oxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 27

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (414 mg, agua contenida al 50%) a una mezcla de (3R)-3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]oxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) y etanol (22 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener (3R)-3-(3-etoxi-3-oxopropoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 28

Se añadió gota a gota una mezcla de 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) y cloruro de metileno (10 ml) a una mezcla de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,81 ml) y cloruro de metileno (10 ml) a -70°C durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno de modo que la temperatura interna no excedió de -60°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo. 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 (cloroformo) para obtener 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-(fluorometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (278 mg) como un aceite.

Ejemplo de preparación 29

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (4,6 ml), y bromoacetato de etilo (2,1 ml) a una mezcla de (3S)-3-

(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) y cloruro de metileno (45 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (3S)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 30

Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (6,0 ml) a una mezcla de (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) y etanol (6,0 ml), y se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener diclorhidrato de 3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (995 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 31

Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (1,9 ml) a una mezcla de (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (444 mg) y etanol (2,2 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener diclorhidrato de 3-[(2S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (401 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 32

Se agitó una mezcla de 4-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (29 g), paladio al 10% sobre carbono (6,0 g, agua contenida al 50%) y etanol (300 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(piperazin-1-il)propanato de terc-butilo (19 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 33

Se agitó una mezcla de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,0 g), ácido ciclopropilborónico (780 mg), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfino (185 mg), fosfato de tripotasio (3,0 g), acetato de paladio (II) (51 mg), tolueno (10 ml) y agua (1,0 ml) a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de argón, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, se retiraron los materiales insolubles mediante filtración, y luego se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido con 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 34

Se añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml) a una mezcla de cinc (2,0 g), bromuro de cobalto (II) (600 mg), y acetonitrilo (30 ml) bajo una atmósfera de argón, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5-bromo-1-fluoro-2-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (5,0 g) y anhídrido acético (2,1 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (30 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido 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 35

Se añadió disolución de bromuro de metilmagnesio-dietil éter 3 M (7,0 ml) a una mezcla de N,6-dimetoxi-N-metil-5-(trifluorometil)nicotinamida (3,7 g) y tetrahidrofurano (40 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante una 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 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 36

Se añadió hidruro de sodio (90 mg, dispersión al 60% en aceite) a una mezcla de 5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (300 mg), 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (165 mg) y tetrahidrofurano deshidratado (6,0 ml) en una atmósfera de argón bajo enfriamiento en baño de hielo-metanol, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se extrajo el resultante con acetato de etilo tras adición de agua helada a la mezcla de reacción. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 6-cloro-N-(5-[[2R,5R]-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (391 mg) como un sólido.

5 Ejemplo de preparación 62

Se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,3 g), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (9,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (30 ml) a una mezcla de ácido 6-metoxi-5-(trifluorometil)nicotínico (7,8 g) y cloruro de metileno (80 ml) bajo enfriamiento con hielo, y luego 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 extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido 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.

15 Ejemplo de preparación 104

Se agitó una mezcla de [[1-(6-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il]oxi]acetato de metilo (106 mg), 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (125 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg), 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(difenilfosfino) (130 mg), carbonato de cesio (230 mg) y tolueno (2,5 ml) a 100°C durante 6 horas bajo una atmósfera de argón. 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) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acetato de metilo (57 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 135

Se añadió trifosfato de potasio (260 mg) a una mezcla de 3-(4-{6-[(4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (280 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (135 mg), acetato de paladio (II) (18 mg), triciclohexilfosfino (45 mg) y dioxano (5,0 ml) y agua (0,50 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 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 3-(4-{5-fluoro-6-[(5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-(prop-1-en-2-il)-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piperazin-1-il)propanoato de etilo (170 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 152

Se agitó una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (500 mg), 4-(2-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (320 mg), di-terc-butil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfino (350 mg), carbonato de cesio (1,8 g), tolueno (10 ml) y agua (1,0 ml) a 100°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. Se extrajo la mezcla 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 un aceite (538 mg).

Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (12 ml) a una mezcla del aceite obtenido (538 mg) y tetrahidrofurano (2,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadieron disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (15 ml) y agua al residuo. Se extrajo la mezcla con cloroformo-isopropanol, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-4-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (300 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 189

Se agitó una mezcla de N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (5,5 g), ácido acético (55 ml), disolución acuosa de formaldehído al 36% (6,8 ml) y anhídrido acético (5,0 ml) a 170°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió isopropanol al residuo obtenido, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó para obtener {2-acetamida-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetato de metilo (4,1 g) como un sólido.

65 Ejemplo de preparación 196

Se agitó una mezcla de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (6,0 g), piridina (36 ml) y anhídrido acético (9,0 ml) a 60°C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se recogió el sólido generado mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (5,5 g) como un sólido.

5

Ejemplo de preparación 213

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (44 g) a una mezcla de 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanonona (25 g) y tetrahidrofurano (300 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezclaron el compuesto obtenido y etanol (300 ml), y se añadió tiourea (10 g) a la mezcla, y luego se agitó a 80°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se lavó el sólido precipitado con acetato de etilo, y se recogió mediante filtración. Se combinó este sólido con el sólido que se recogió previamente mediante filtración, y se dispersó el sólido combinado en acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para extraer 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 lavó el sólido obtenido con hexano, se recogió mediante filtración, y se secó para obtener 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (24 g) como un sólido.

10

15

20

Ejemplo de preparación 228

Se añadieron clorhidrato de (piperidin-4-il-oxi)acetato de metilo (151 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml) de manera secuencial a una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (120 mg) y NMP (1,8 ml), y luego se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo, y se lavó con agua. 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-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de metilo (217 mg) como un aceite.

25

30

Ejemplo 1

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,7 ml) a una mezcla de 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (192 mg), etanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,7 ml) para neutralización, seguido por extracción con cloroformo-isopropanol (4:1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (5,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,28 ml) al residuo. Se concentró la mezcla a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il] propanoico (160 mg) como un sólido.

35

40

Ejemplo 2

Se agitó una mezcla de 3-(4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-fluoropiridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (137 mg), tetrahidrofurano (3,0 ml), etanol (3,0 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,2 ml) a 60°C durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua) para obtener 3-(4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-fluoropiridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de sodio (103 mg) como un sólido.

45

50

Ejemplo 3

Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (453 mg), N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml), diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (750 mg) y NMP (10 ml) a 80°C durante 1 hora. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml) y diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (750 mg) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción para separar la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua, 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-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo como un sólido.

55

60

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5,0 ml) a una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (5,0 ml) y etanol (5,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico 1 M (5,0 ml), cloroformo y metanol a la mezcla de reacción para separar la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua, 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) dos veces para obtener un sólido. Se

65

añadió disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,70 ml) a una mezcla del sólido obtenido y acetato de etilo, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se lavó el residuo con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-(4-{6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (525 mg) como un sólido.

5

Ejemplo 4

Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-amina (392 mg), diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (590 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml) y NMP (6,0 ml) a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. Se lavó la fase orgánica con agua, 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) dos veces para obtener 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo como un aceite (243 mg).

10

15

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,0 ml) a una mezcla del aceite obtenido (243 mg) y etanol (4,0 ml) y tetrahidrofurano (4,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua) para obtener 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de sodio (149 mg) como un sólido.

20

Ejemplo 5

25

Se agitó una mezcla de 3-(4-{3-fluoro-2-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de terc-butilo (387 mg), y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (18 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se lavó el residuo obtenido con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-(4-{3-fluoro-2-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (394 mg) como un sólido.

30

Ejemplo 6

Se agitó una mezcla de 4-(2-cloropiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (322 mg), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (500 mg), carbonato de cesio (1,2 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (400 mg), tolueno (7,0 ml) y agua (0,70 ml) a 100°C durante 4 horas bajo atmósfera de argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, seguido por extracción con acetato de etilo. 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 un aceite (412 mg).

35

40

Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (6,0 ml) a una mezcla del aceite obtenido (412 mg) y tetrahidrofurano (1,0 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo obtenido se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo-isopropanol. 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 un aceite (323 mg).

45

Se añadió acrilato de etilo (0,13 ml) a una mezcla del aceite obtenido (323 mg) y etanol (5,0 ml), y luego se agitó a 100°C durante 30 minutos en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo como un aceite (168 mg).

50

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,5 ml) a una mezcla del aceite obtenido (168 mg) y etanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml), y luego se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego a la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,5 ml) y agua (20 ml), seguido por extracción con cloroformo-isopropanol. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (2,0 ml) a una mezcla del residuo obtenido y tetrahidrofurano (20 ml), y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo y agua al residuo, y se recogió el sólido obtenido mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y luego se secó a 50°C a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-(4-{2-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]piridin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (118 mg) como un sólido.

60

65

Ejemplo 7

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,5 ml) a una mezcla de 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (325 mg) y metanol (3,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido acético (0,086 ml) a la mezcla de reacción. A la mezcla obtenida se le añadió agua y cloroformo-isopropanol (3: 1), seguido por agitación. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con cloroformo-isopropanol (3:1). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió acetonitrilo (5,0 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para obtener ácido 3-(4-{5-fluoro-6-[(4-[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (270 mg) como un sólido.

Ejemplo 8

Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (373 mg), diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (580 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml) y NMP (6,0 ml) a 80°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadieron agua y acetato de etilo a la misma. Se lavó la fase orgánica con agua, 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) dos veces para obtener 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (257 mg) como un aceite.

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,0 ml) a una mezcla del aceite obtenido (257 mg), etanol (4,0 ml) y tetrahidrofurano (4,0 ml), se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua) para obtener 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de sodio (189 mg) como un sólido.

Ejemplo 9

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,0 ml) a una mezcla de 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (195 mg), etanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua helada que contenía ácido clorhídrico 1 M (1,1 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo-isopropanol (4:1). Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (8,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (1,0 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo obtenido con dietil éter, y se secó a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (193 mg) como un sólido.

Ejemplo 10

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,6 ml) a una mezcla de 3-[(2S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (172 mg), etanol (1,4 ml) y tetrahidrofurano (1,4 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,6 ml) para neutralización, seguido por extracción con cloroformo-isopropanol (4:1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (5,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,25 ml) al residuo. Se concentró la mezcla a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-[(2S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico (180 mg) como un sólido.

Ejemplo 11

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,75 ml) a una mezcla de 3-(4-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoato de etilo (150 mg), etanol (0,75 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua helada que contenía ácido clorhídrico 1 M (0,75 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo-isopropanol (4:1). Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (4,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-

dioxano 4 M (0,75 ml) al residuo bajo una atmósfera de argón, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener triclorhidrato del ácido 3-(4-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico (152 mg) como un sólido.

5

Ejemplo 12

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,58 ml) a una mezcla de [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acetato de metilo (57 mg), etanol (0,42 ml) y tetrahidrofurano (0,42 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,58 ml) para neutralización, seguido por extracción con cloroformo-isopropanol (4:1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (5,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,090 ml) al residuo. Se concentró la mezcla a presión reducida para obtener diclorhidrato del ácido [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético (60 mg) como un sólido.

10

15

Ejemplo 13

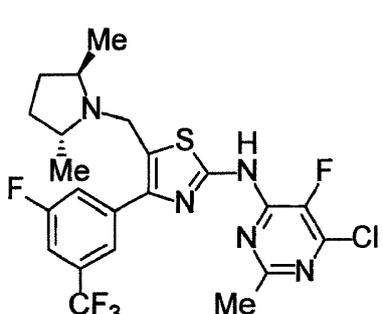
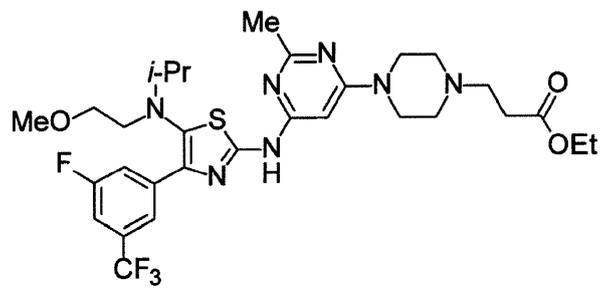
Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,3 ml) a una mezcla de [(1-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acetato de etilo (172 mg), etanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna ODS (ácido fórmico al 0,1%-acetonitrilo). Se añadieron tetrahidrofurano (4,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,70 ml) al residuo obtenido. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo obtenido con dietil éter, y luego se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato del ácido [(1-{6-[(4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético (34 mg) como un sólido.

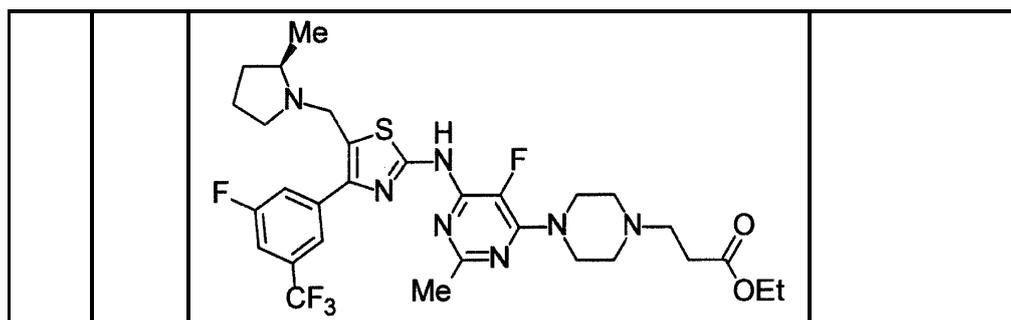
25

Los compuestos de los ejemplos de preparación y ejemplos, que se indicaron en las siguientes tablas, se produjeron usando el mismo método que el de los ejemplos de preparación o los ejemplos.

30

[Tabla 5]

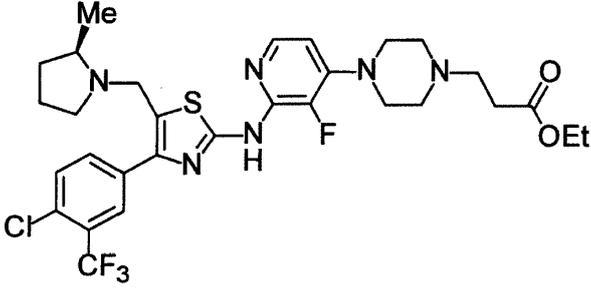
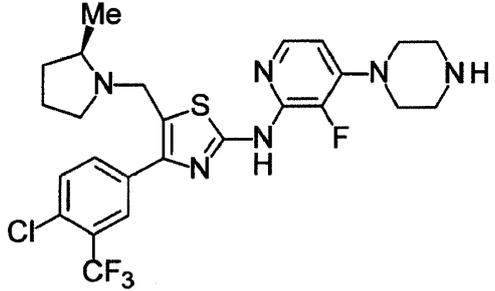
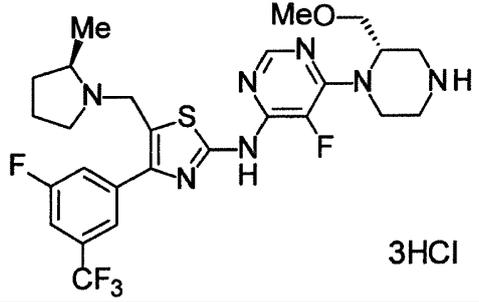
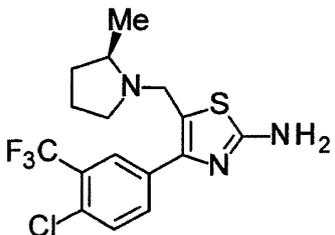
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
1	1		ESI+: 518, 520
2	2		APCI / ESI+: 654
3	3		APCI / ESI+: 654



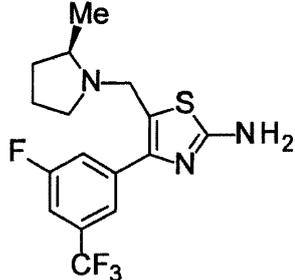
[Tabla 6]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
4	4		ESI-: 698, 700
5	5		APCI / ESI+: 667
6	6		ESI+: 653
7	7		APCI / ESI+: 656

[Tabla 7]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
8	8		APCI / ESI+: 655
9	9		APCI / ESI+: 555
10	10	 3HCl	ESI+: 584
11	11		ESI+: 376, 378

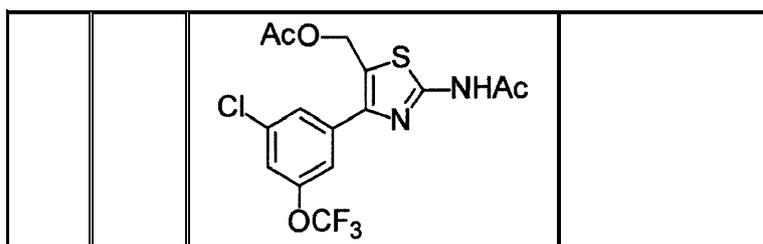
[Tabla 8]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
12	12		ESI+: 360

13	13		ESI+: 374
14	14		ESI+: 402

[Tabla 9]

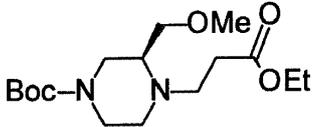
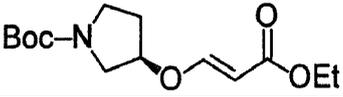
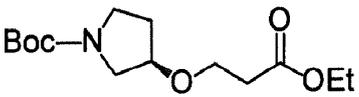
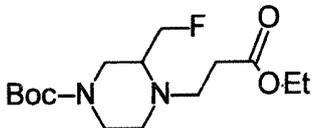
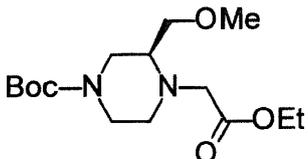
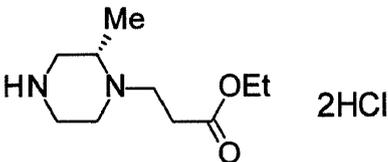
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
15	15		ESI+: 416
16	16		ESI+: 418, 420
17	17		ESI+: 377
18	18		APCI / ESI+: 409



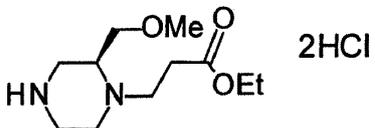
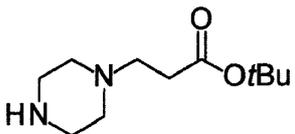
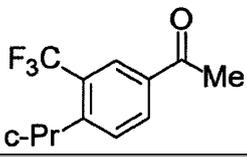
[Tabla 10]

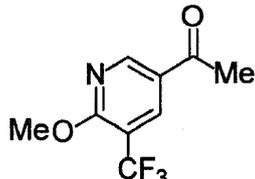
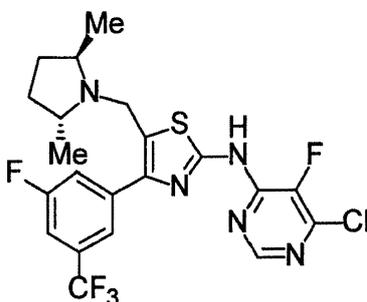
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
19	19		ESI+: 305
20	20		APCI / ESI+: 378
21	21		ESI+: 263
22	22		ESI+: 361, 363
23	23		ESI+: 316, 318
24	24		APCI / ESI+: 349

[Tabla 11]

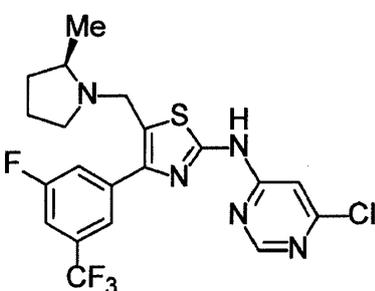
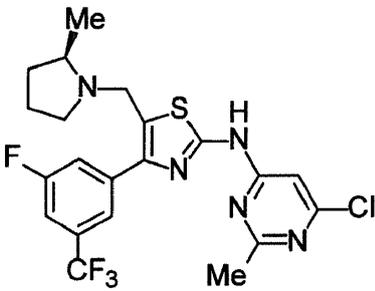
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
25	25		ESI+: 331
26	26		ESI+: 308 [(M + Na) +]
27	27		RMN-CDCl ₃ : 1,26 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,83 - 2,04 (2 H, m), 2,55 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,30 - 3,47 (4 H, m), 3,65 - 3,75 (2 H, m), 3,99 - 4,07 (1 H, m), 4,15 (2 H, q, J = 7,2 Hz)
28	28		ESI+: 319
29	29		ESI+: 317
30	30		ESI+: 201

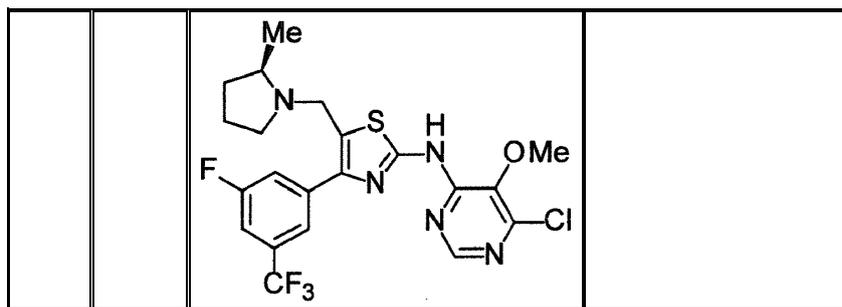
[Tabla 12]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
31	31		ESI+: 231
32	32		ESI+: 215
33	33		EI+: 228 [M +]
34	34		ESI+: 237

			
35	35		ESI+: 220
36	36		ESI+: 504, 506

[Tabla 13]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
37	1		ESI+: 472, 474
38	1		ESI+: 486, 488
39	1		APCI / ESI+: 502, 504



[Tabla 14]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
40	1		APCI / ESI+: 504
41	1		APCI / ESI+: 490
42	1		ESI+: 488, 490

[Tabla 15]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
43	1		ESI+: 468, 470

44	1		ESI+: 484, 486
45	1		ESI+: 502, 504
46	1		ESI+: 474, 476

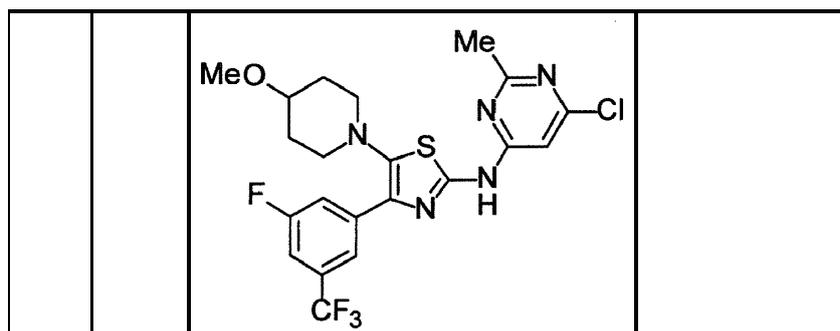
[Tabla 16]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
47	1		ESI+: 492, 494
48	1		ESI+: 492, 494

49	1		ESI+: 500, 502
50	1		APCI / ESI+: 502

[Tabla 17]

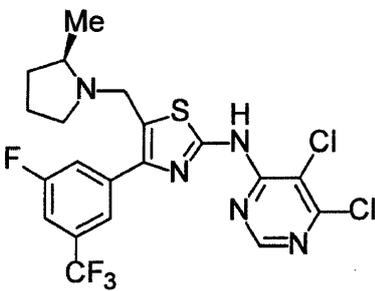
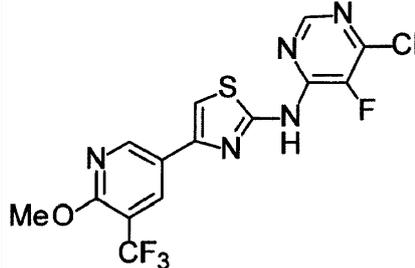
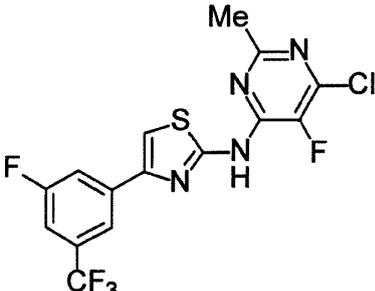
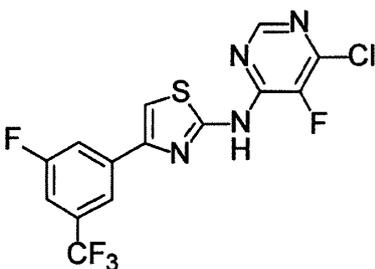
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
51	1		APCI / ESI+: 515
52	1		APCI / ESI+: 504
53	1		ESI+: 502, 504



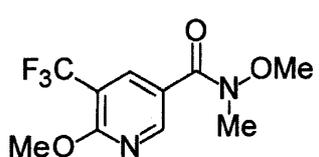
[Tabla 18]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
54	1		APCI / ESI+: 478
55	1		ESI+: 522, 524
56	1		APCI / ESI+: 524
57	1		ESI+: 522, 524

[Tabla 19]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
58	1		APCI / ESI+: 506, 508
59	1		ESI+: 406, 408
60	1		ESI+: 407, 409
61	1		APCI / ESI+: 393

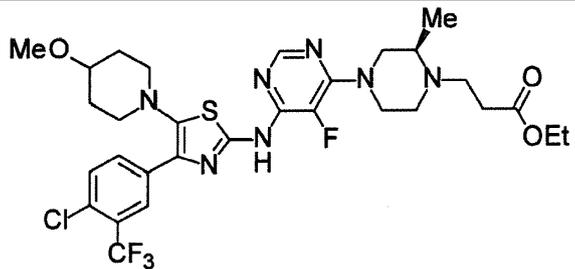
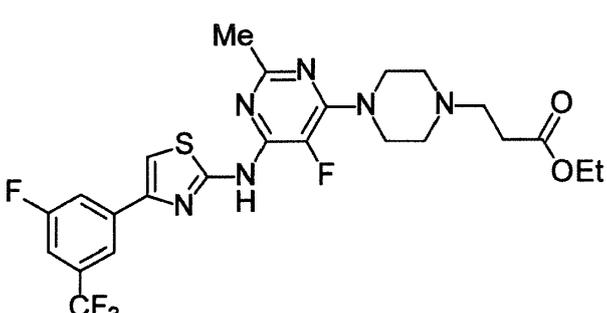
[Tabla 20]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
62	62		ESI+: 265
63	2		APCI / ESI+: 652

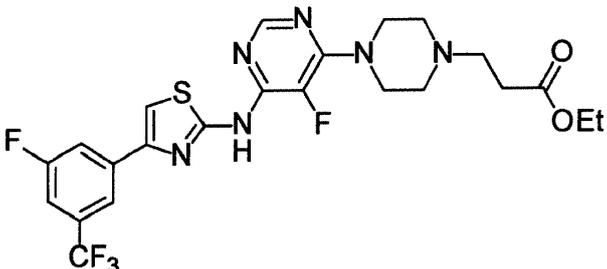
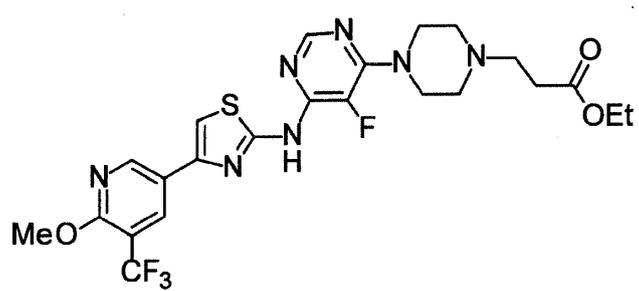
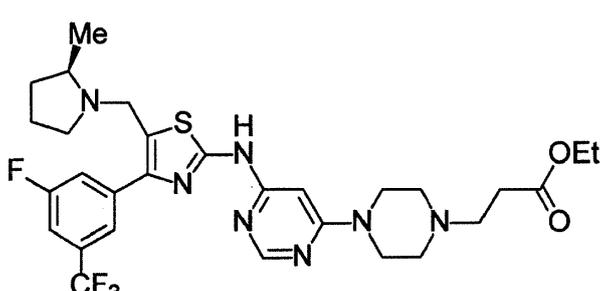
64	2		ESI+: 641
65	2		ESI+: 628

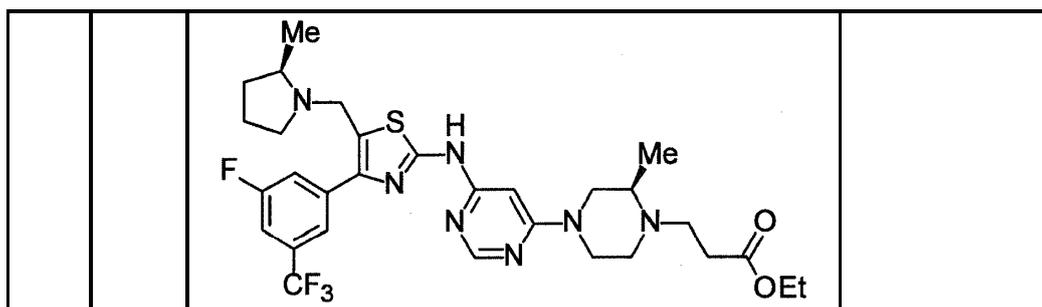
[Tabla 21]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
66	2		ESI+: 672, 674
67	2		APCI / ESI+: 674
68	2		ESI+: 686, 688

			
69	2		APCI / ESI+: 557

[Tabla 22]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
70	2		APCI / ESI+: 543
71	2		ESI+: 556
72	3		ESI+: 622
73	3		ESI+: 636



[Tabla 23]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
74	3		ESI+: 650
75	3		ESI+: 622
76	3		APCI / ESI-: 638

[Tabla 24]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
77	3		ESI+: 650

78	3		ESI+: 636
79	5		APCI / ESI+: 655

[Tabla 25]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
80	3		ESI+: 621
81	3		APCI / ESI+: 665

82	3		ESI+: 621
----	---	--	-----------

[Tabla 26]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
83	3		ESI+: 637
84	3		ESI+: 623
85	3		APCI / ESI+: 656

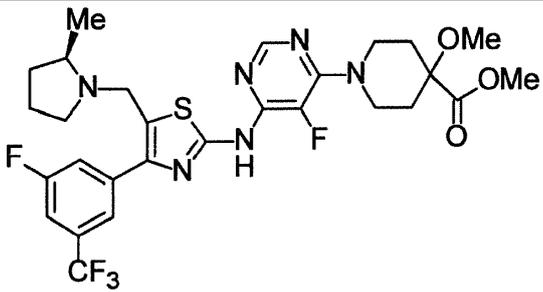
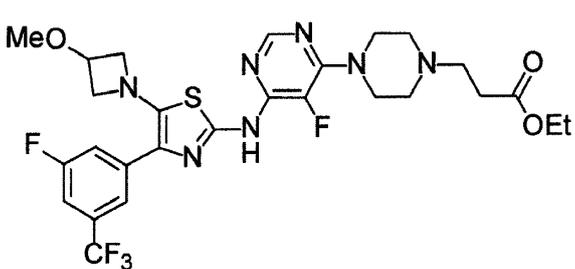
[Tabla 27]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
86	4		ESI+: 654

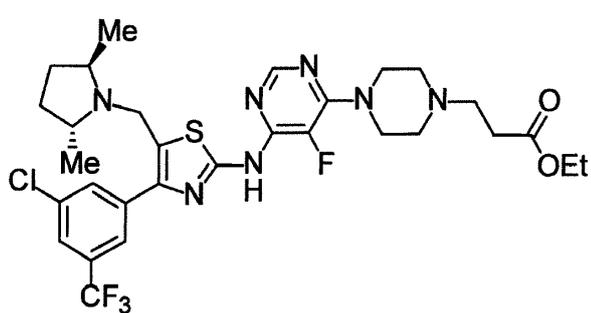
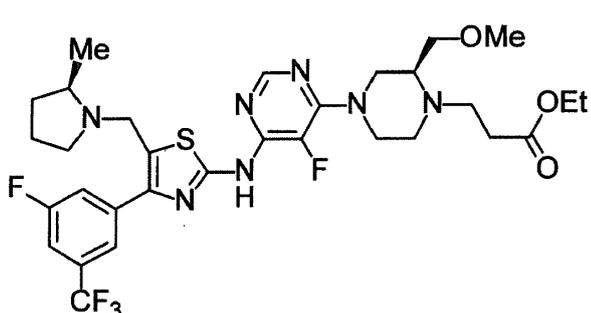
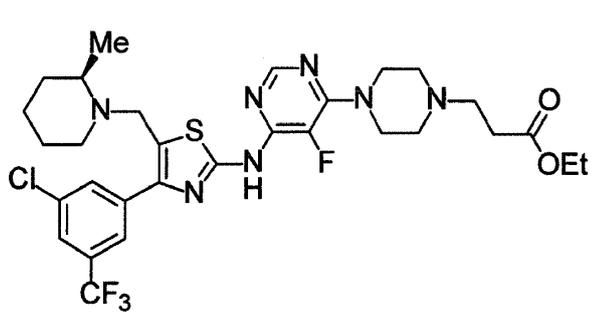
87	4		ESI+: 654
88	4		ESI-: 654

[Tabla 28]

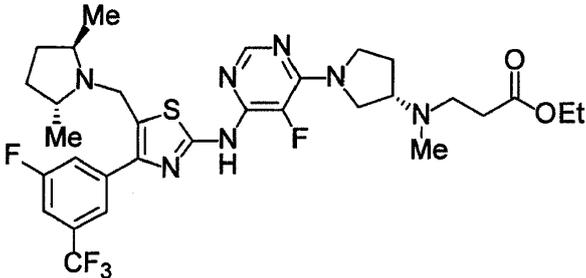
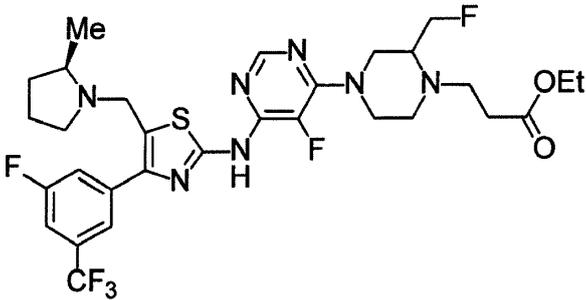
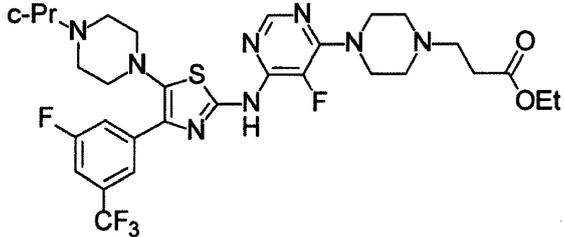
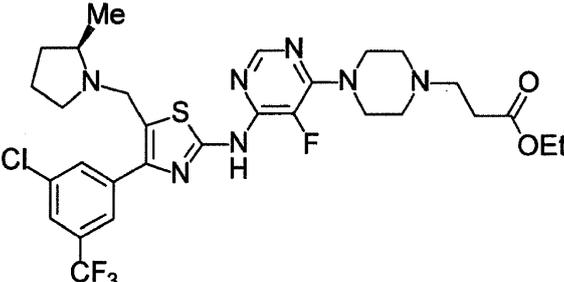
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
89	4		ESI+: 670, 672
90	4		ESI+: 670
91	4		ESI+: 627

			
92	4		APCI / ESI+: 628

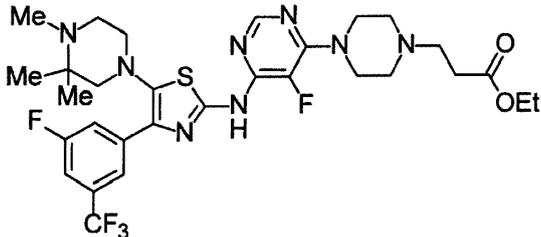
[Tabla 29]

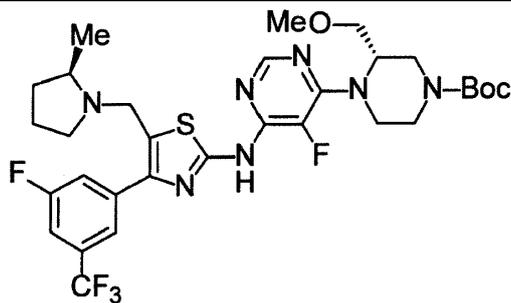
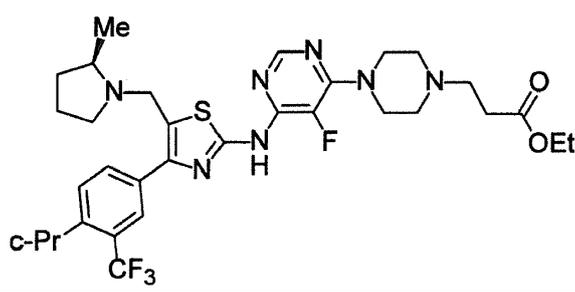
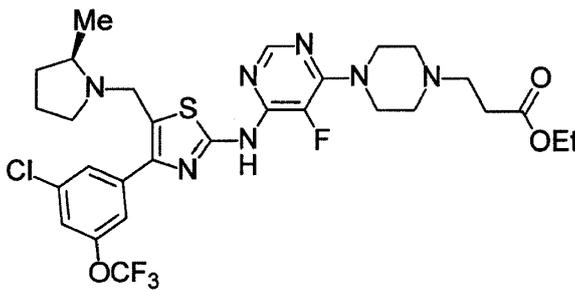
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
93	4		ESI+: 670
94	4		ESI+: 684
95	4		ESI+: 670

[Tabla 30]

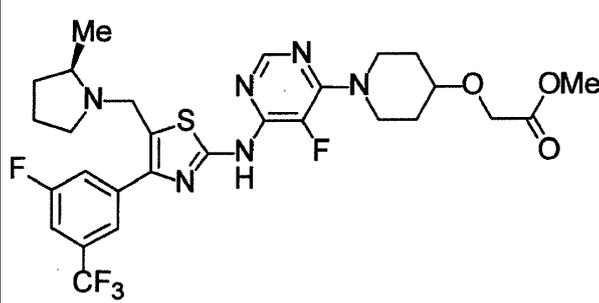
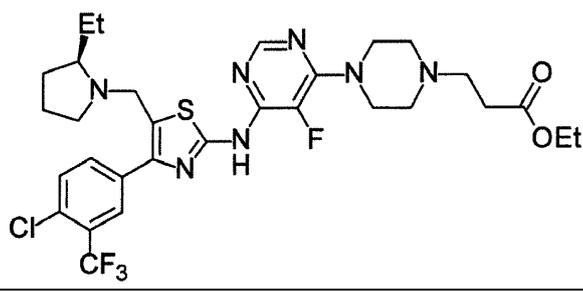
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
96	4		ESI+: 668
97	4		ESI+: 672
98	4		APCI / ESI+: 667
99	4		ESI+: 656

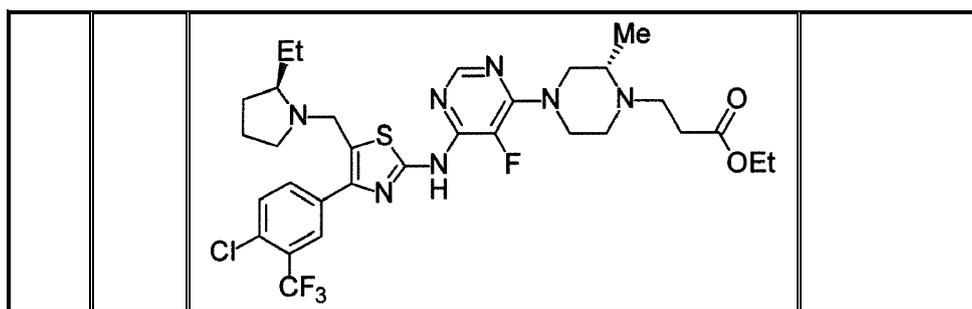
[Tabla 31]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
100	4		APCI / ESI+: 669
101	4		ESI-: 682

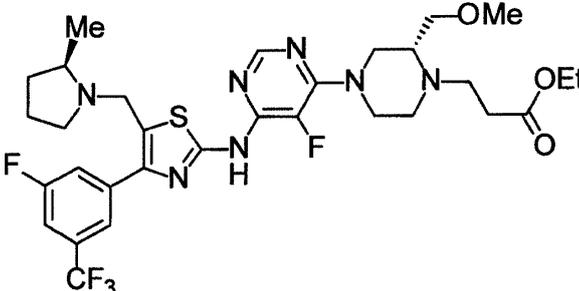
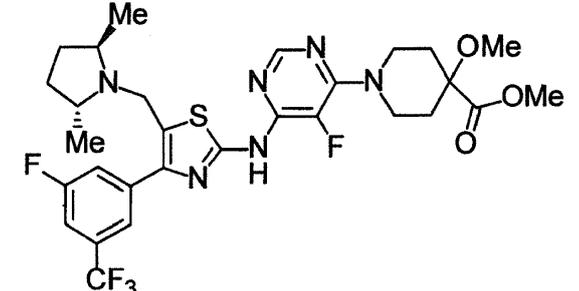
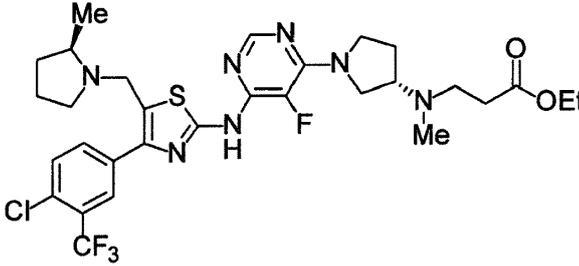
			
102	5		APCI / ESI-: 660
103	5		APCI / ESI+: 672

[Tabla 32]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
104	104		ESI+: 627
105	4		ESI+: 670, 672
106	4		ESI+: 684, 686



[Tabla 33]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
107	4		ESI+: 684
108	4		ESI+: 641
109	4		ESI-: 668, 670

[Tabla 34]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
110	4		ESI+: 700

111	4		APCI / ESI+: 668
112	4		APCI / ESI+: 668
113	4		ESI+: 672

[Tabla 35]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
114	4		ESI+: 688, 690
115	4		ESI+: 670, 672

116	4		ESI+: 684, 686
117	4		ESI+: 672

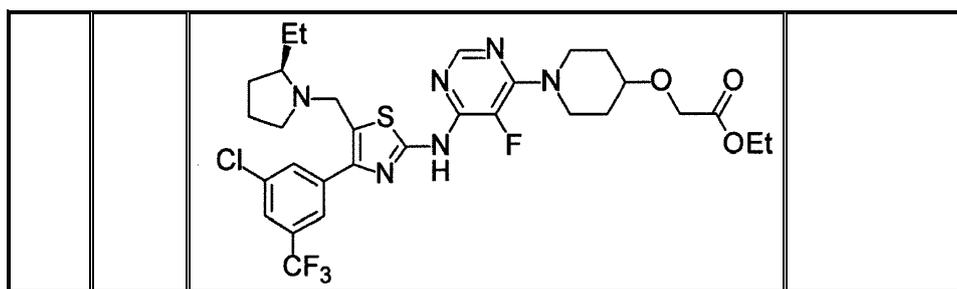
[Tabla 36]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
118	4		ESI+: 684, 686
119	4		ESI-: 682, 684
120	4		ESI+: 670, 672

121	4		ESI+: 657, 659

[Tabla 37]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
122	4		ESI+: 671, 673
123	4		ESI+: 698
124	4		ESI+: 714, 716
125	4		ESI+: 671, 673



[Tabla 38]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
126	4		ESI-: 712, 714
127	4		ESI-: 698
128	4		ESI+: 714

[Tabla 39]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
129	4		ESI+: 714, 716

130	5		ESI+: 642
131	4		ESI+: 670, 672
132	4		ESI+: 684, 686

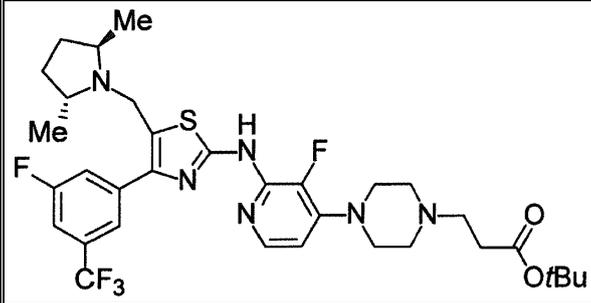
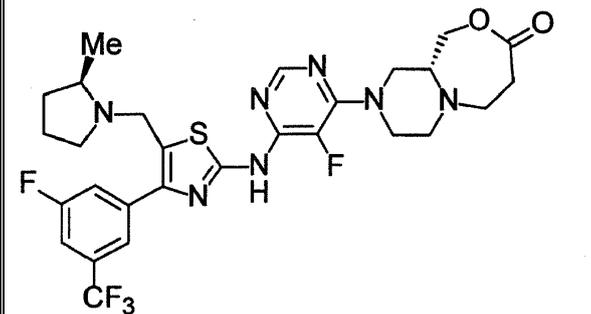
[Tabla 40]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
133	4		ESI-: 682, 684
134	4		APCI / ESI+: 714

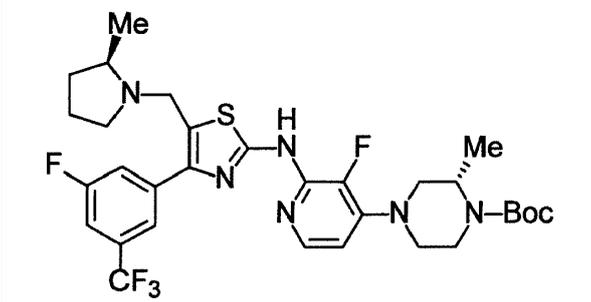
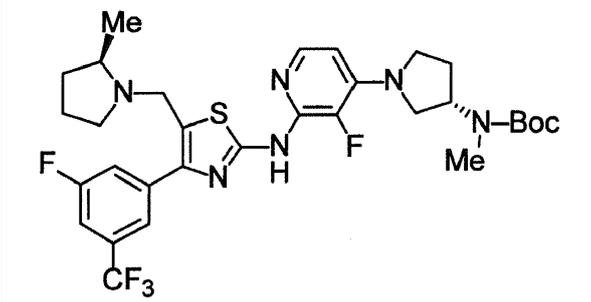
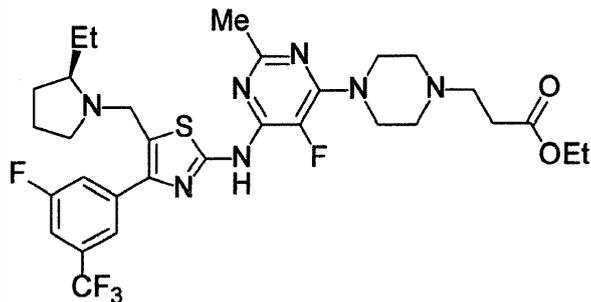
135	135		ESI+: 662
136	4		ESI+: 670

[Tabla 41]

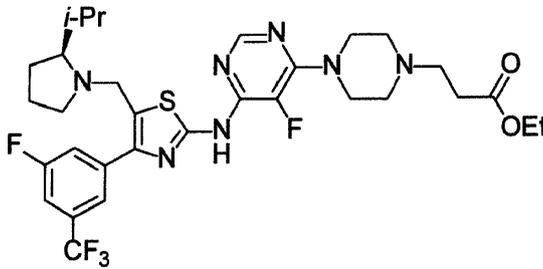
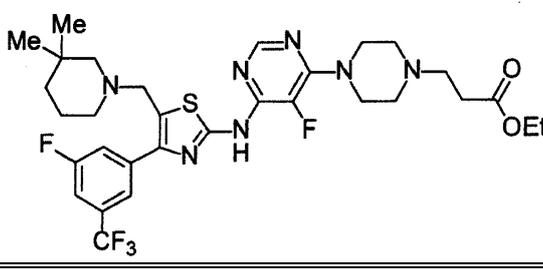
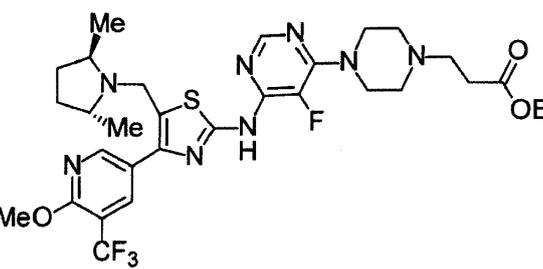
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
137	4		ESI+: 686
138	5		ESI-: 638
139	5		APCI / ESI+: 681

			
140	5		ESI+: 624

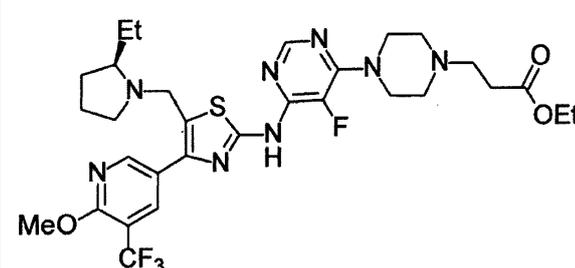
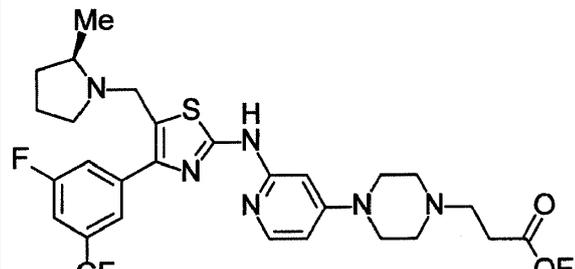
[Tabla 42]

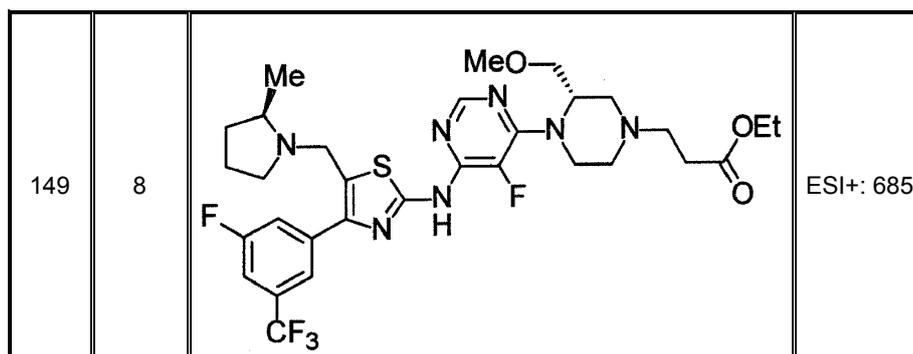
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
141	5		APCI / ESI+: 653
142	5		APCI / ESI+: 653
143	6		APCI / ESI+: 668

[Tabla 43]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
144	6		APCI / ESI+: 668
145	6		APCI / ESI+: 668
146	6		ESI+: 667

[Tabla 44]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
147	6		ESI+: 667
148	8		ESI+: 621



[Tabla 45]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
150	8		APCI / ESI+: 653
151	8		APCI / ESI+: 653
152	152		ESI+: 521

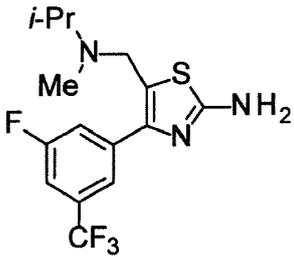
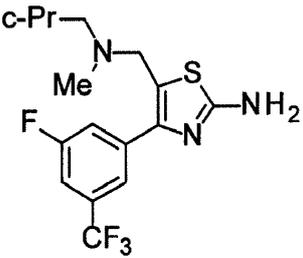
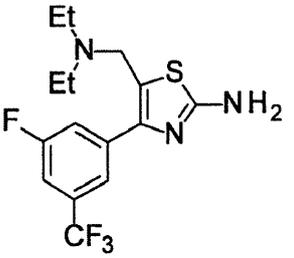
[Tabla 46]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
153	9		APCI / ESI+: 553

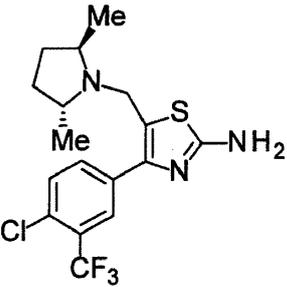
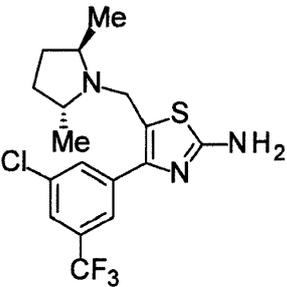
154	9		APCI / ESI+: 553
155	11		ESI+: 390, 392
156	11		APCI / ESI+: 390

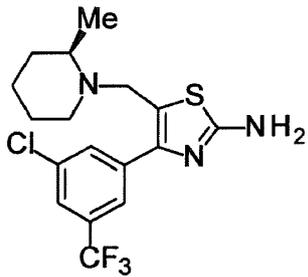
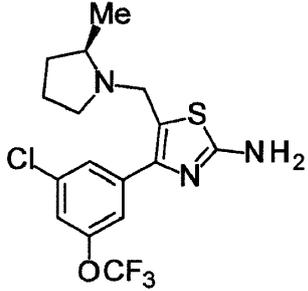
[Tabla 47]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
157	11		APCI / ESI+: 382
158	11		ESI+: 348

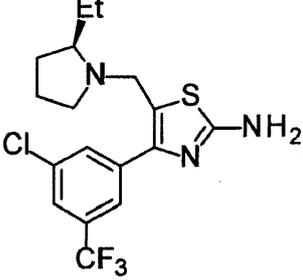
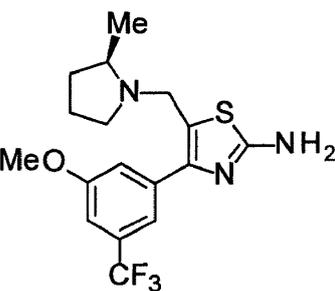
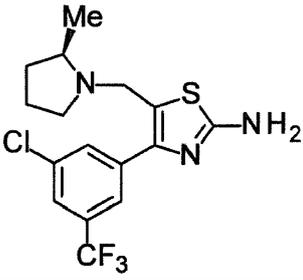
			
159	11		ESI+: 360
160	11		ESI+: 348

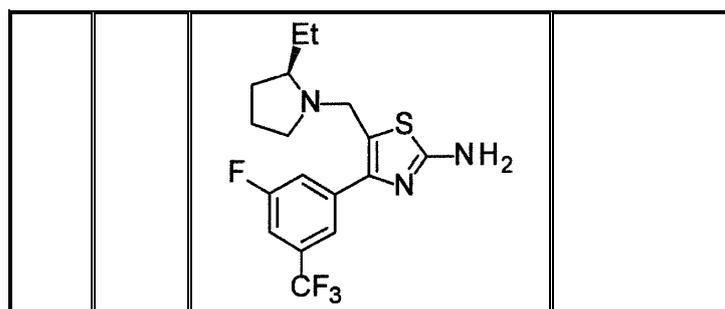
[Tabla 48]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
161	11		ESI+: 390, 392
162	11		ESI+: 390, 392
163	11		ESI+: 390, 392

			
164	11		APCI / ESI+: 392, 394

[Tabla 49]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
165	11		ESI+: 390, 392
166	12		ESI+: 372
167	12		ESI+: 376, 378
168	12		ESI+: 374

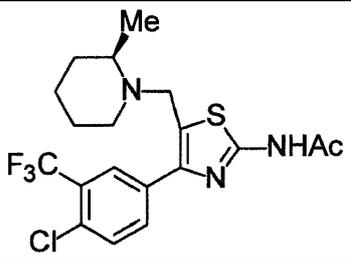
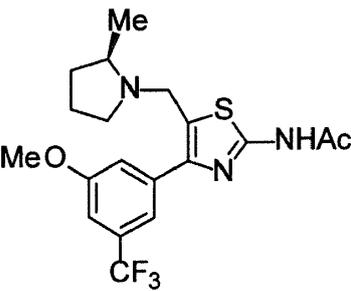
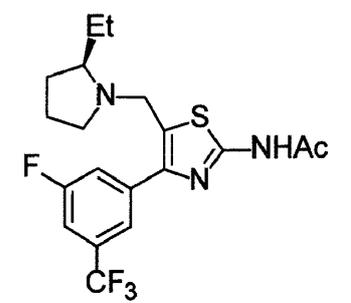


[Tabla 50]

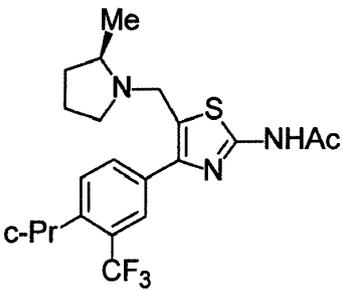
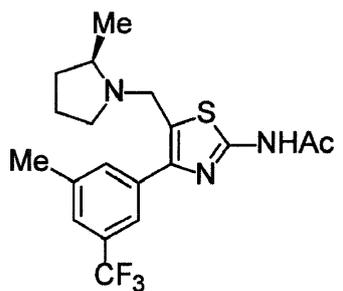
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
169	12		ESI+: 356
170	12		NMR-DMSO-d6: 1.11 (3H, d, J = 6 Hz), 1.30 - 1.41 (1H, m), 1.59 - 1.69 (2H, m), 1.87 - 1.98 (1H, m), 2.05 - 2.15 (1H, m), 2.35 - 2.45 (1H, m), 2.94 - 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 14 Hz), 3.97 (3H, d, J = 2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14 Hz), 6.98 (2H, sa), 7.85 - 7.89 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 13,2 Hz)

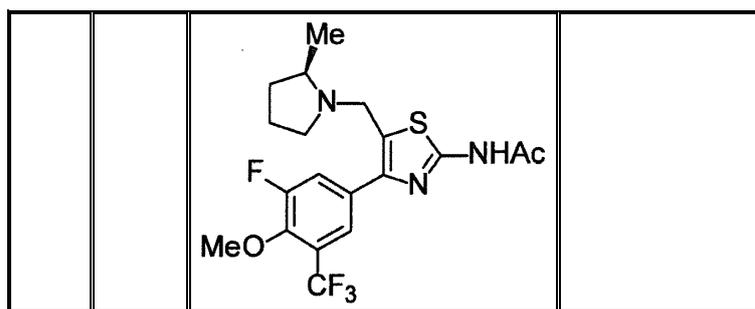
[Tabla 51]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
171	12		ESI+: 420, 422
172	15		ESI+: 432

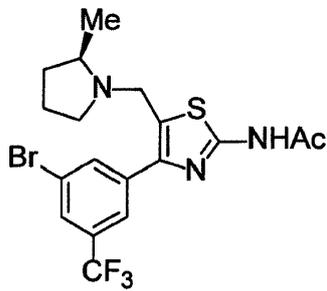
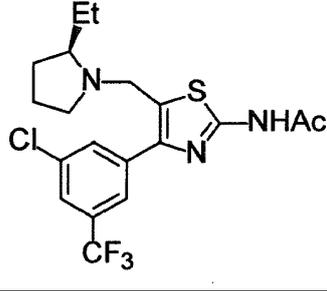
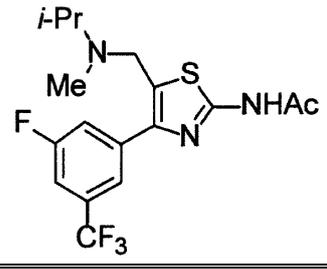
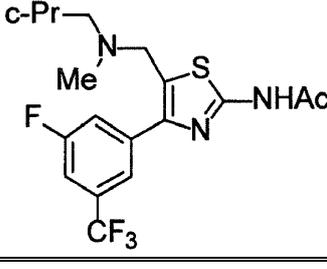
			
173	15		ESI+: 414
174	15		ESI+: 416

[Tabla 52]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
175	15		ESI+: 424
176	15		ESI+: 398
177	15		APCI / ESI+: 432

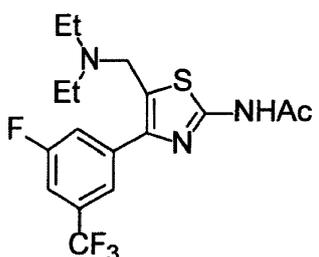
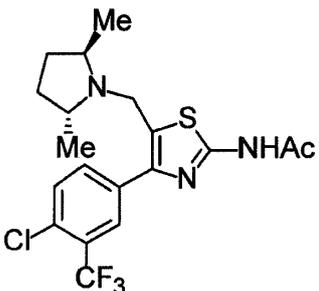
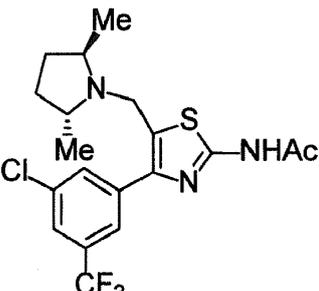
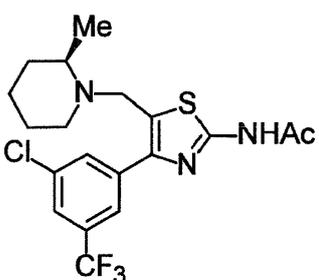


[Tabla 53]

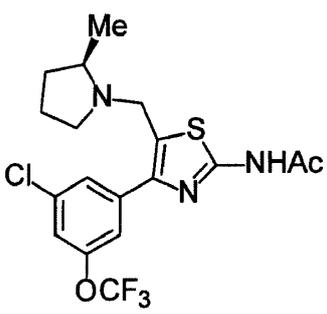
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
178	15		ESI+: 462, 464
179	15		ESI+: 432, 434
180	15		ESI+: 390
181	15		ESI+: 402

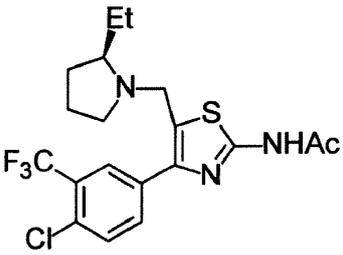
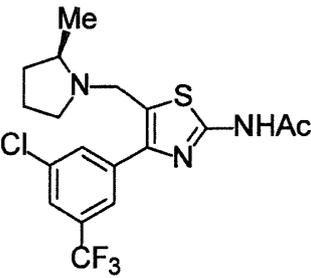
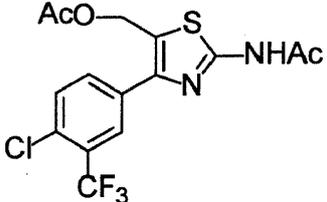
[Tabla 54]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
--------	---------	-------	------

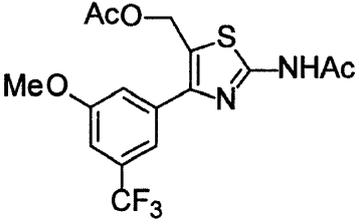
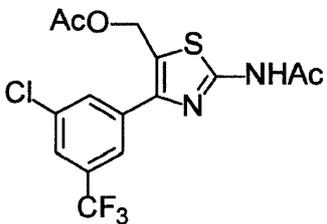
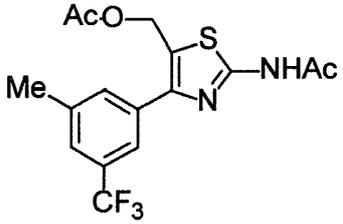
182	15		ESI+: 390
183	15		ESI+: 432, 434
184	15		ESI+: 432, 434
185	15		ESI+: 432, 434

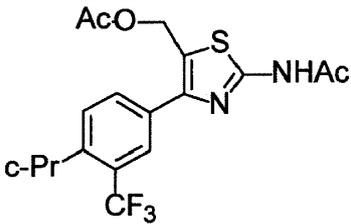
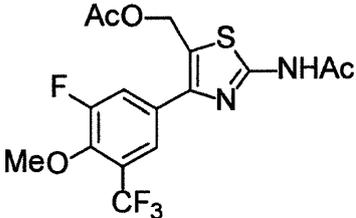
[Tabla 55]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
186	15		APCI / ESI+: 434
187	15		ESI+: 432, 434

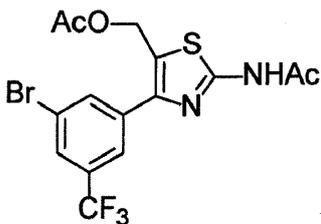
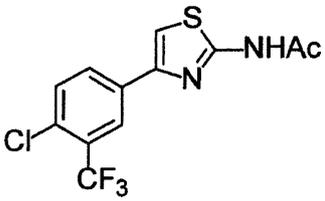
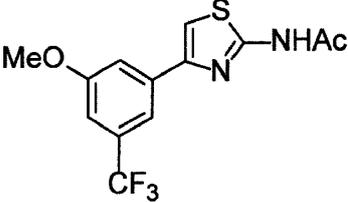
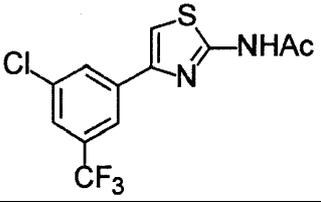
			
188	16		ESI+: 418, 420
189	189		ESI+: 393, 395

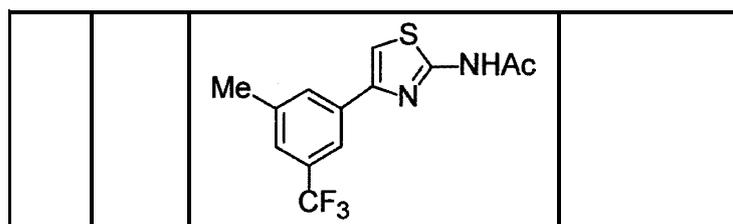
[Tabla 56]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
190	17		ESI+: 389
191	17		ESI+: 393, 395
192	17		ESI+: 373
193	17		ESI+: 399

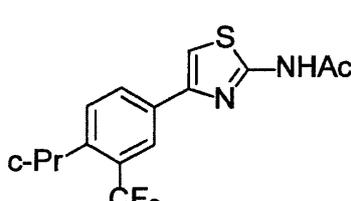
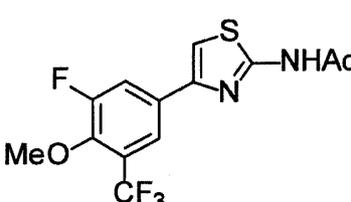
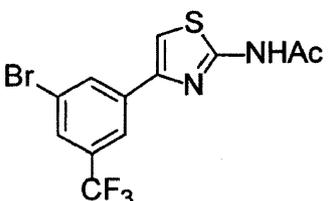
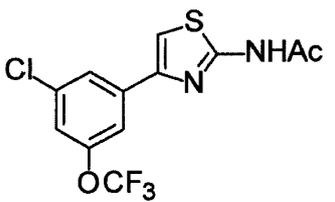
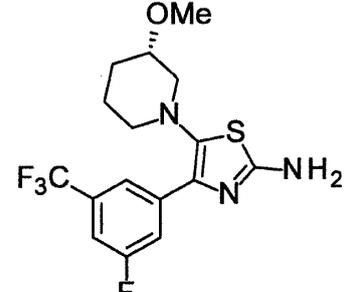
			
194	17		APCI / ESI+: 407

[Tabla 57]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
195	17		ESI+: 437, 439
196	196		ESI+: 321, 323
197	19		ESI+: 317
198	19		ESI+: 321
199	19		ESI+: 301

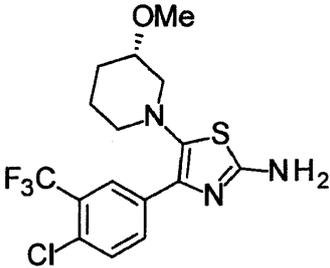
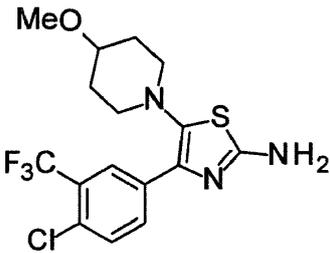
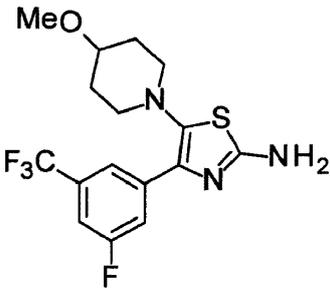
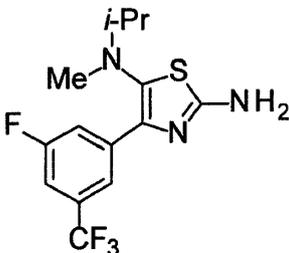


[Tabla 58]

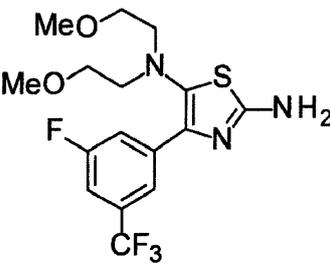
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
200	19		ESI+: 327
201	19		ESI+: 335
202	19		ESI+: 365, 367
203	19		APCI / ESI+: 337
204	20		APCI / ESI+: 376

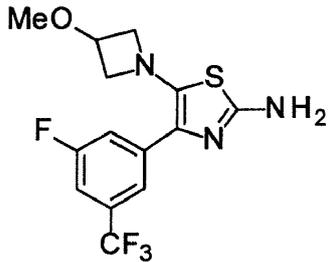
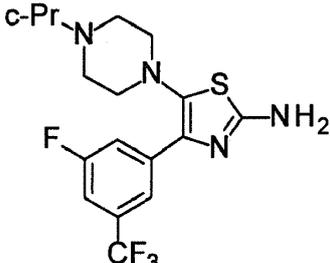
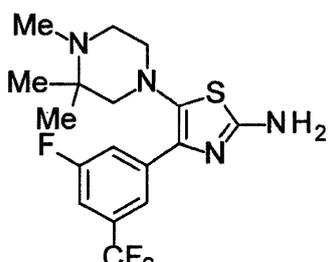
[Tabla 59]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
--------	---------	-------	------

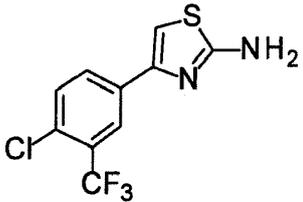
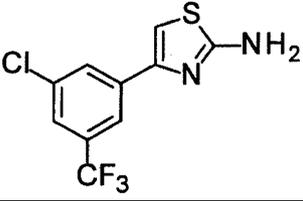
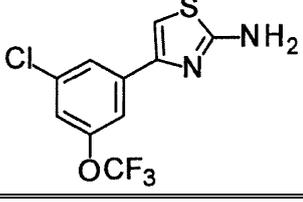
205	20		ESI+: 392, 394
206	20		ESI+: 392, 394
207	20		APCI / ESI+: 376
208	20		APCI / ESI+: 334

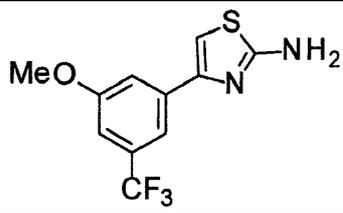
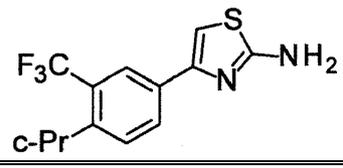
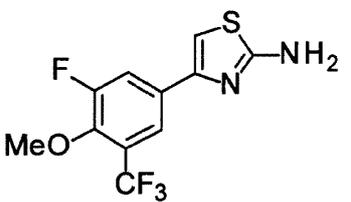
[Tabla 60]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
209	20		APCI / ESI+: 394
210	20		APCI / ESI+: 348

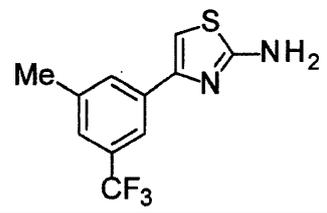
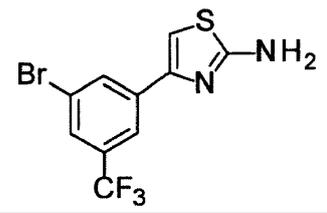
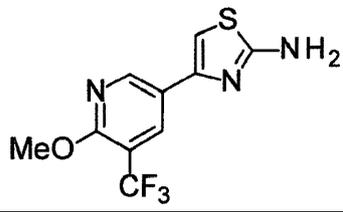
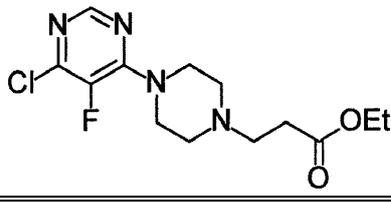
			
211	20		ESI+: 387
212	20		APCI / ESI+: 389

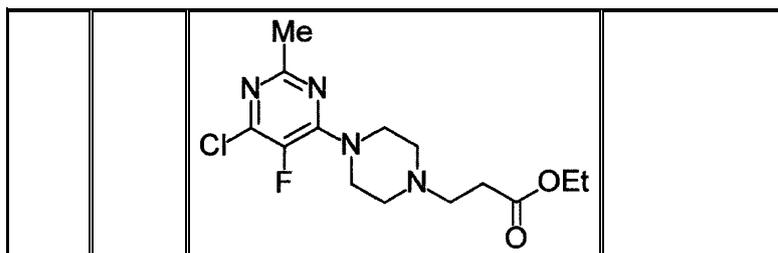
[Tabla 61]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
213	213		ESI+: 279, 281
214	21		ESI+: 279, 281
215	21		ESI+: 295, 297
216	21		ESI+: 275

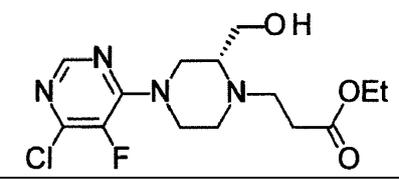
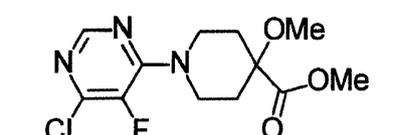
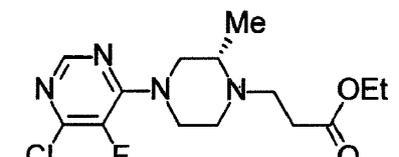
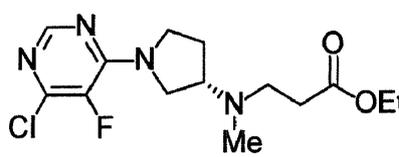
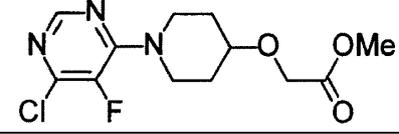
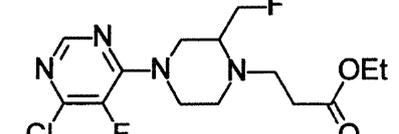
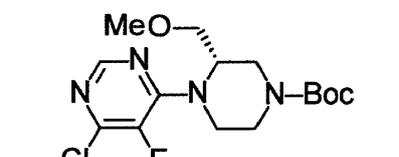
			
217	21		ESI+: 285
218	21		ESI+: 293

[Tabla 62]

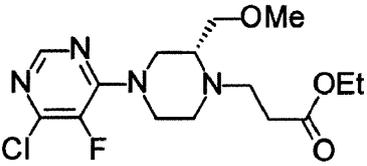
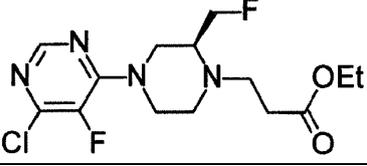
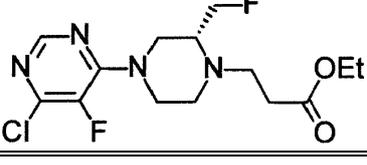
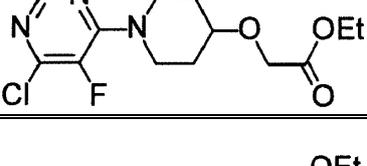
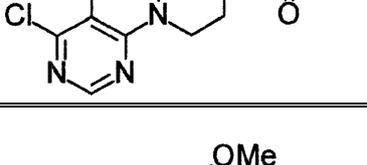
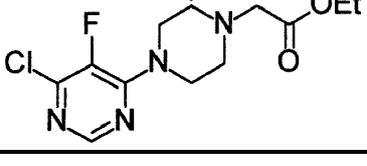
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
219	21		ESI+: 259
220	21		ESI+: 323, 325
221	21		ESI+: 276
222	22		ESI+: 317, 319
223	22		ESI+: 331, 333



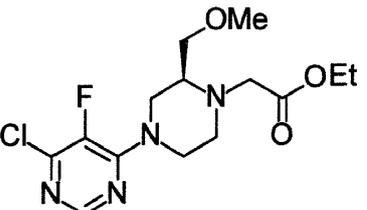
[Tabla 63]

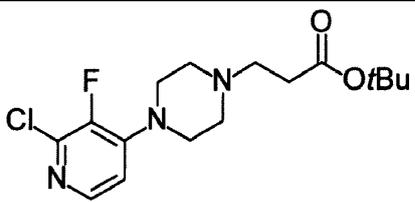
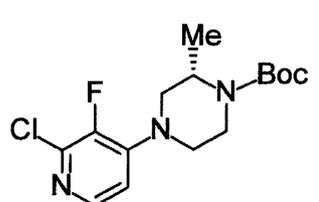
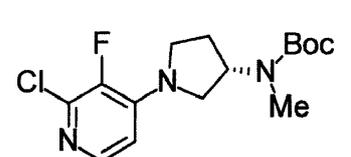
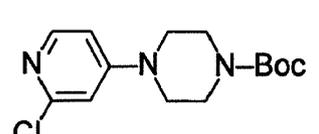
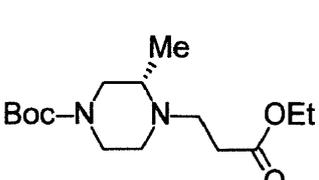
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
224	22		ESI+: 347, 349
225	22		ESI+: 304, 306
226	22		ESI+: 331, 333
227	22		ESI+: 331, 333
228	228		ESI+: 304, 306
229	22		ESI+: 349, 351
230	22		ESI+: 361

[Tabla 64]

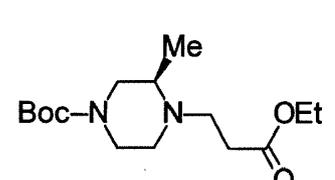
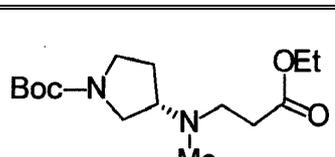
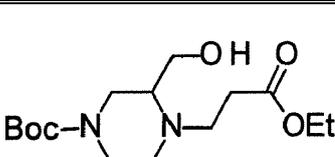
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
231	22		ESI+: 361, 363
232	22		ESI+: 349, 351
233	22		ESI+: 349, 351
234	22		ESI+: 318, 320
235	22		APCI / ESI+: 303
236	22		ESI+: 347, 349

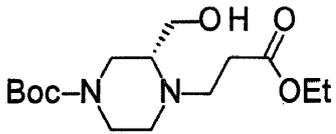
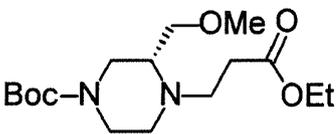
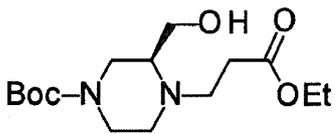
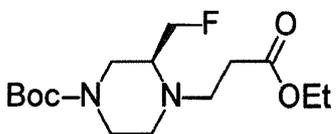
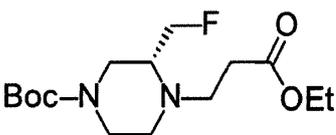
[Tabla 65]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
237	22		ESI+: 347, 349
238	23		ESI+: 344, 346

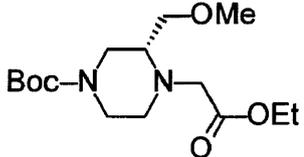
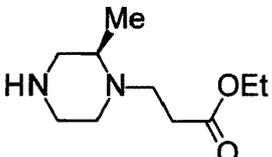
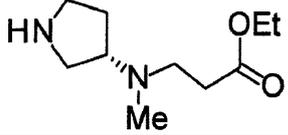
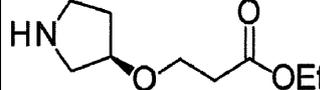
			
239	23		ESI+: 330, 332
240	23		ESI+: 330, 332
241	23		ESI+: 298, 300
242	24		ESI+: 301

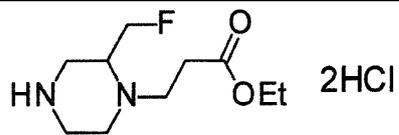
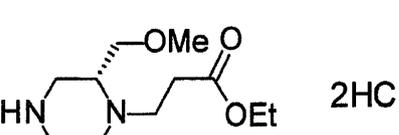
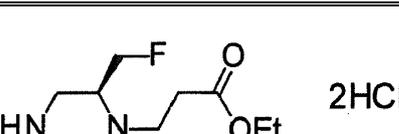
[Tabla 66]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
243	24		ESI+: 301
244	24		ESI+: 301
245	24		ESI+: 317
246	24		ESI+: 317

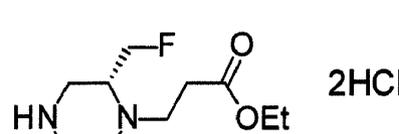
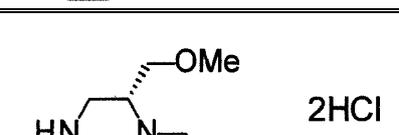
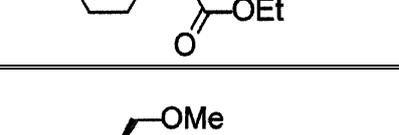
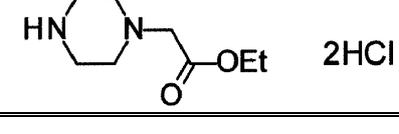
			
247	25		ESI+: 331
248	25		ESI+: 317
249	28		ESI+: 319
250	28		ESI+: 319

[Tabla 67]

Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
251	29	 2HCl	ESI+: 317
252	30	 2HCl	ESI+: 201
253	31	 2HCl	Cl +: 201
254	31	 HCl	ESI+: 188
255	31		ESI+: 219

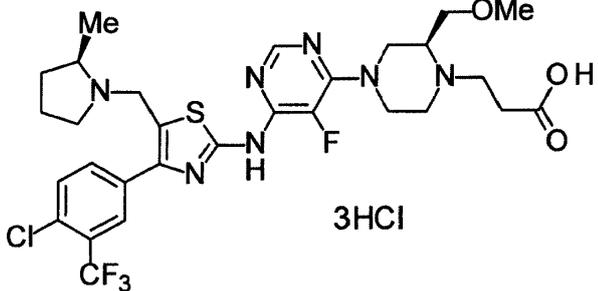
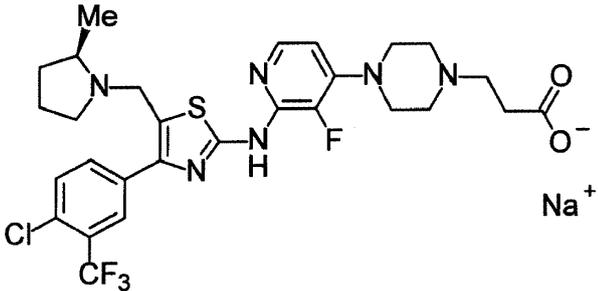
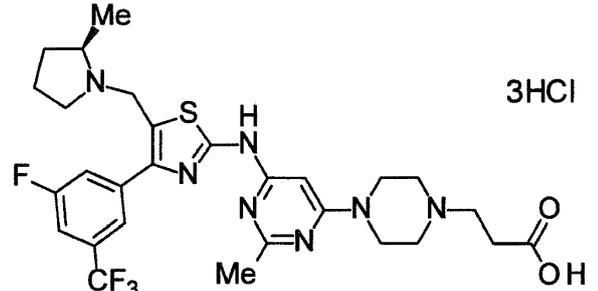
		 2HCl	
256	31	 2HCl	ESI+: 231
257	31	 2HCl	ESI+: 219

[Tabla 68]

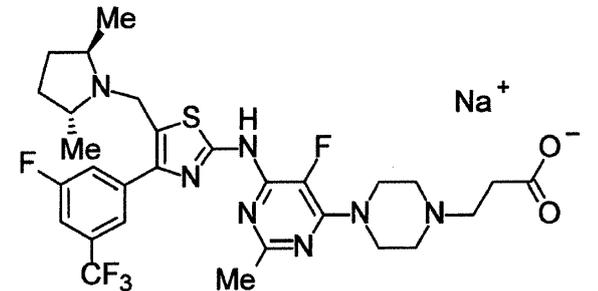
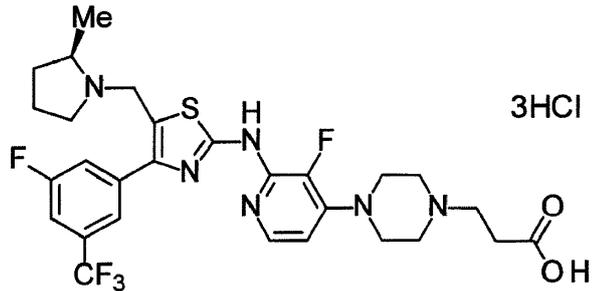
Ej. P.	Sin. P.	Estr.	DAT.
258	31	 2HCl	ESI+: 219
259	31	 2HCl	ESI+: 217
260	31	 2HCl	ESI+: 217
261	31	 2HCl	ESI+: 217
262	34		EI +: 202 [M +]

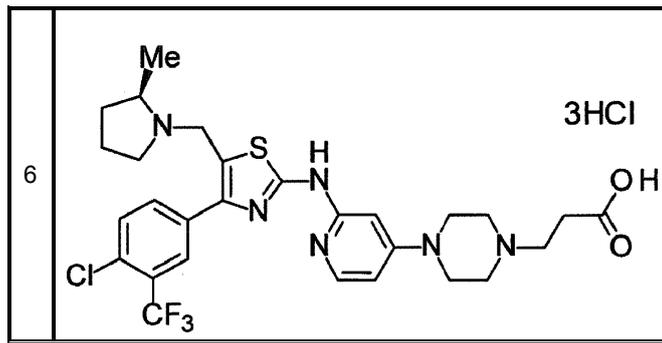
[Tabla 69]

Ej.	Estr.
1	

	 <p>3HCl</p>
2	 <p>Na⁺</p>
3	 <p>3HCl</p>

[Tabla 70]

Ej.	Estr.
4	 <p>Na⁺</p>
5	 <p>3HCl</p>



[Tabla 71]

Ej.	Estr.
7	
8	
9	

[Tabla 72]

Ej.	Estr.
10	

	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
11	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
12	<p style="text-align: center;">2HCl</p>

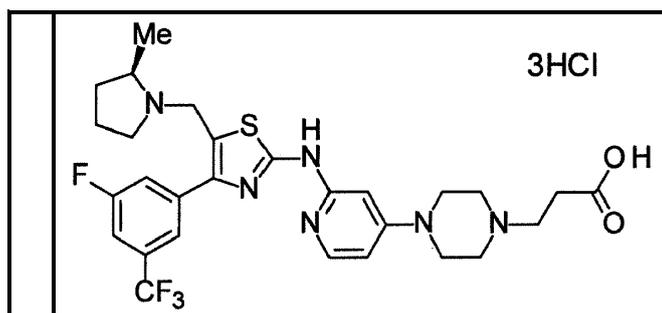
[Tabla 73]

Ej.	Estr.
13	<p style="text-align: center;">2HCl</p>
14	<p style="text-align: center;">3HCl</p>

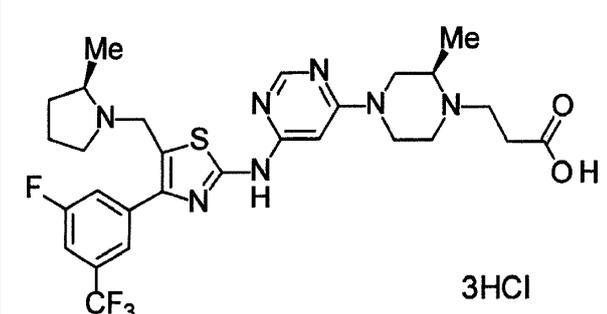
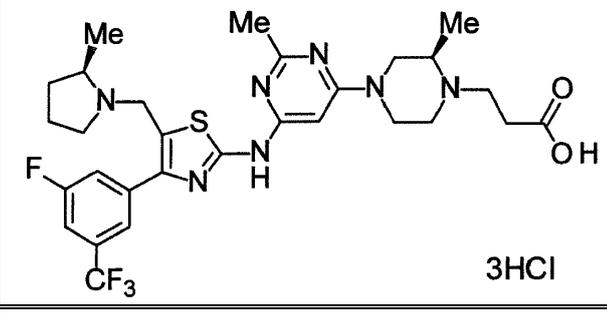
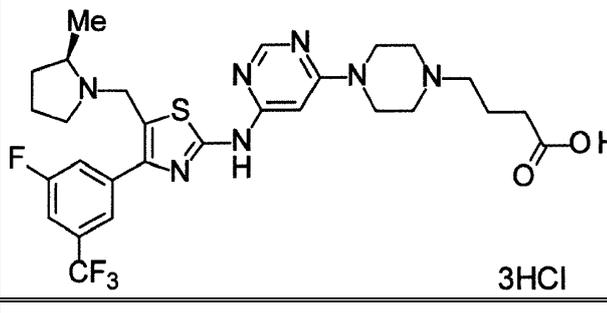
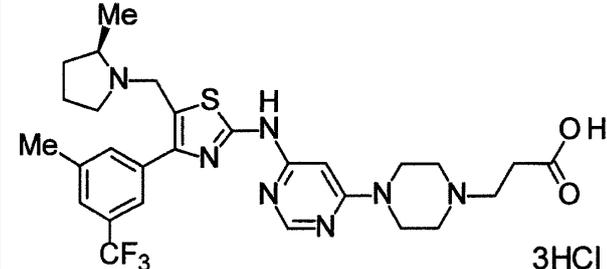
15	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
16	<p style="text-align: right;">3HCl</p>

[Tabla 74]

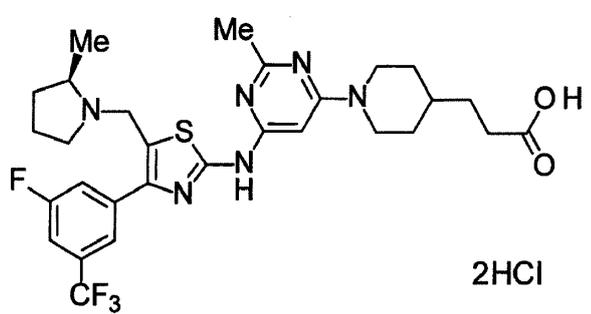
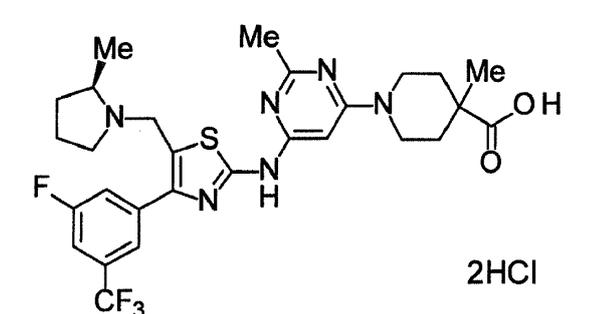
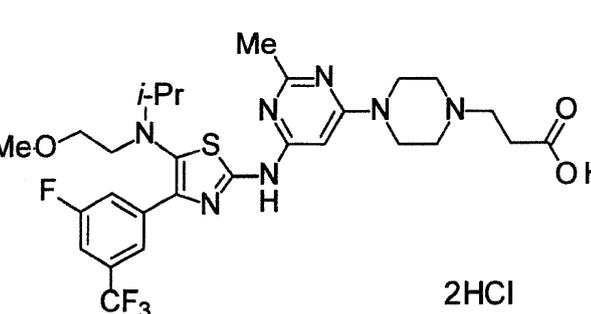
Ej.	Estr.
17	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
18	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
19	



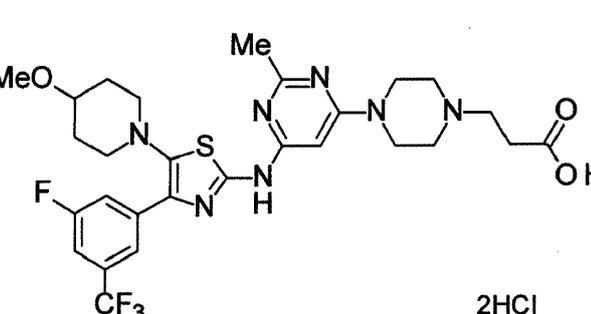
[Tabla 75]

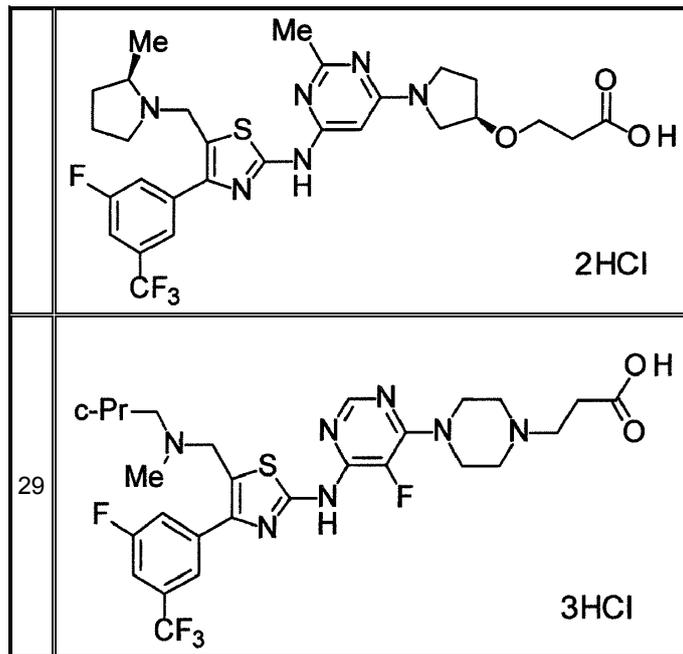
Ej.	Estr.
20	 <p>3HCl</p>
21	 <p>3HCl</p>
22	 <p>3HCl</p>
23	 <p>3HCl</p>

[Tabla 76]

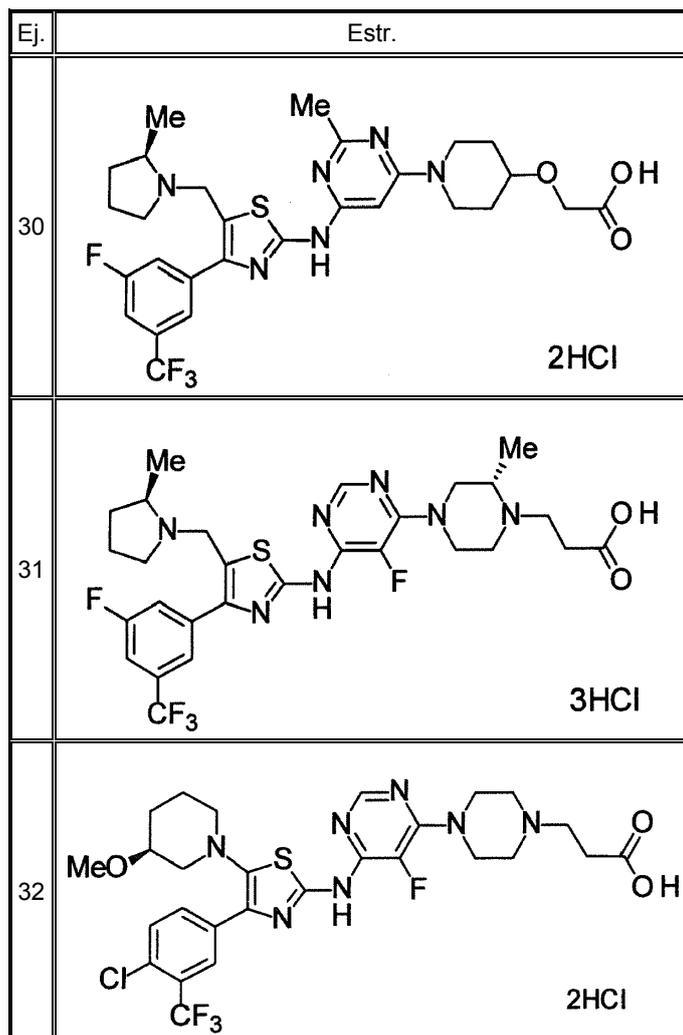
Ej.	Estr.
24	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>
25	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>
26	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>

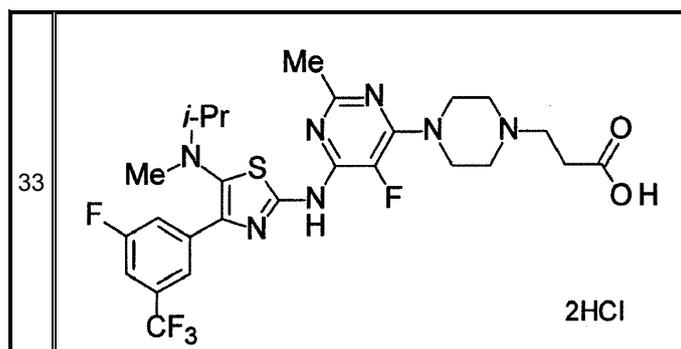
[Tabla 77]

Ej.	Estr.
27	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>
28	

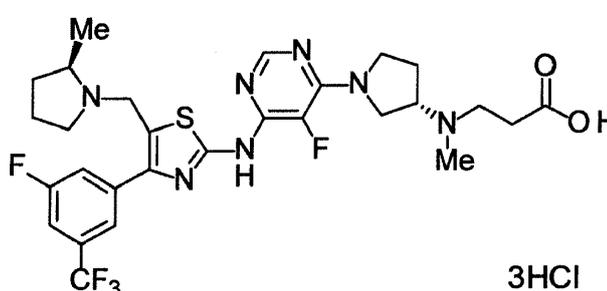
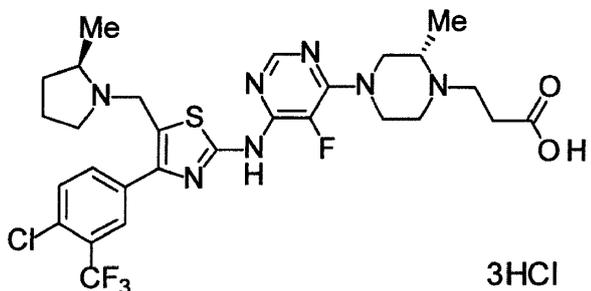
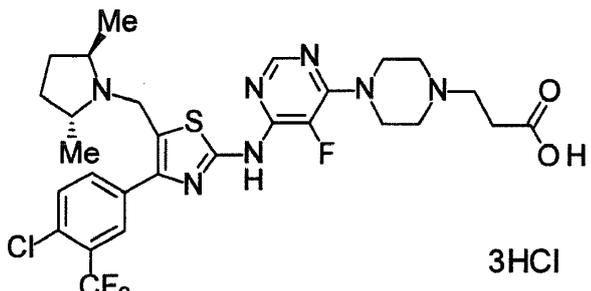
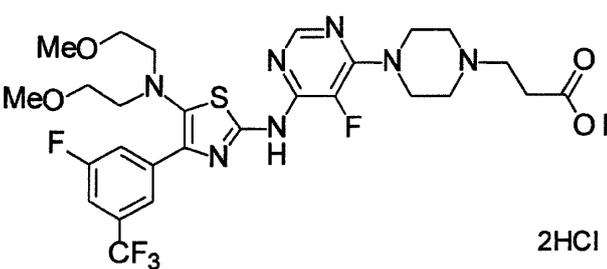


[Tabla 78]

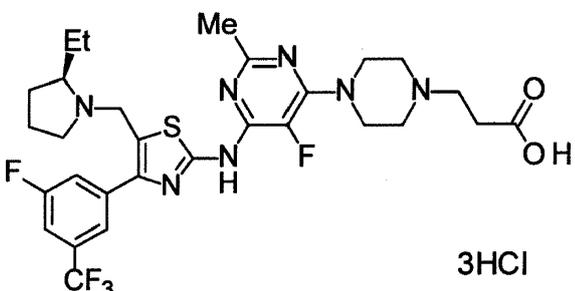
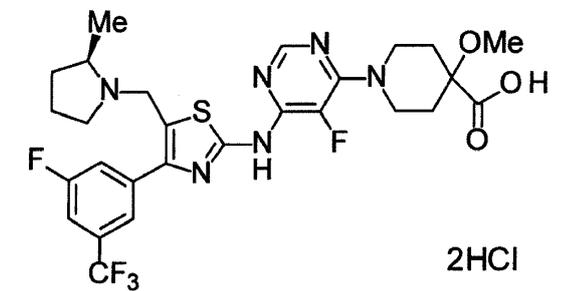
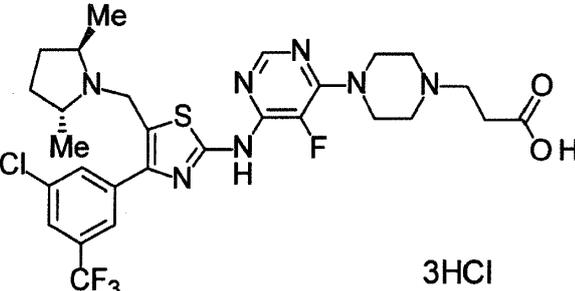
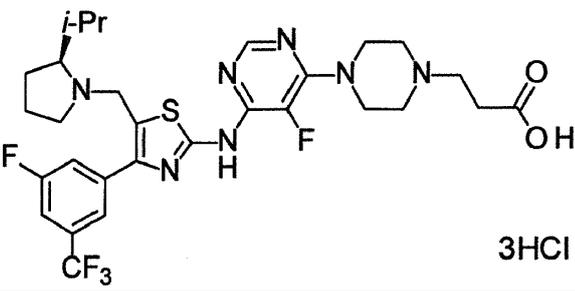




[Tabla 79]

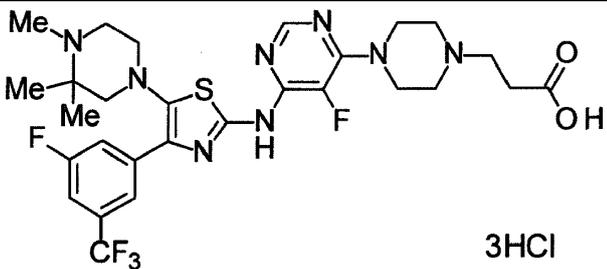
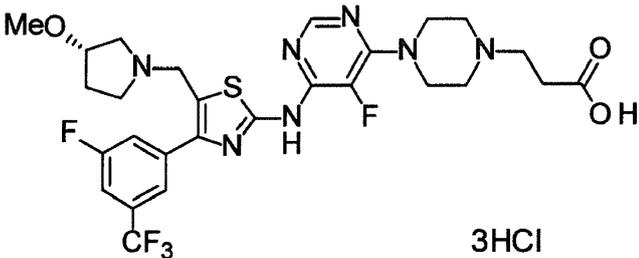
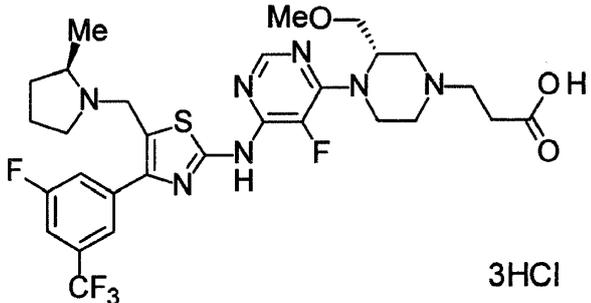
Ej.	Estr.	
34		3HCl
35		3HCl
36		3HCl
37		2HCl

[Tabla 80]

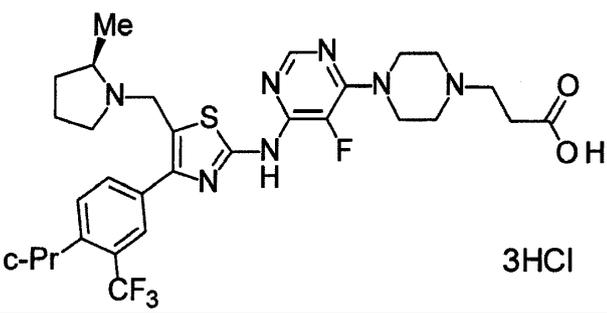
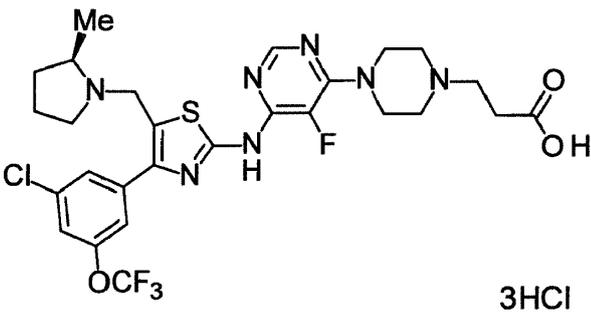
Ej.	Estr.
38	 3HCl
39	 2HCl
40	 3HCl
41	 3HCl

[Tabla 81]

Ej.	Estr.
42	

	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
48	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
49	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>

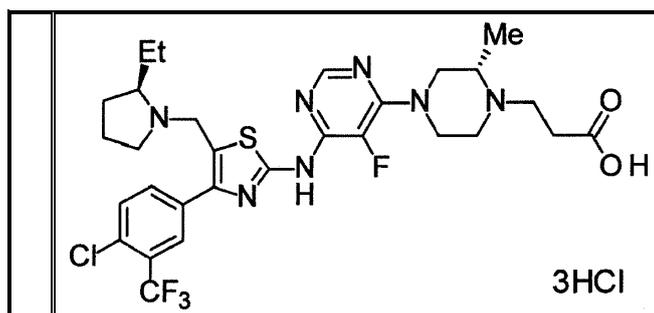
[Tabla 83]

Ej.	Estr.
50	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
51	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
52	

	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
53	<p style="text-align: center;">3HCl</p>

[Tabla 84]

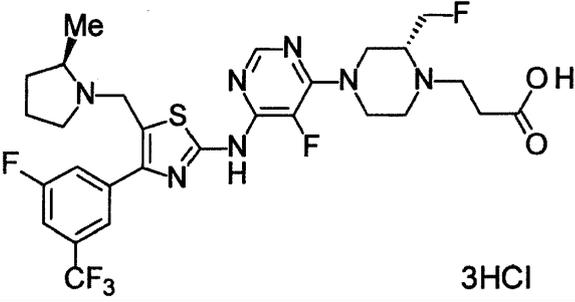
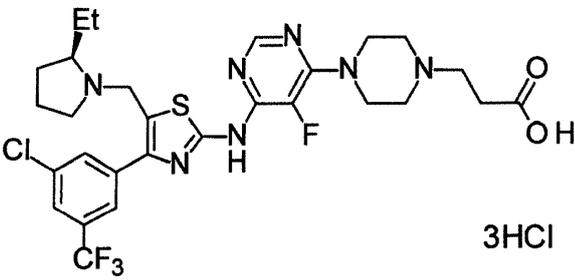
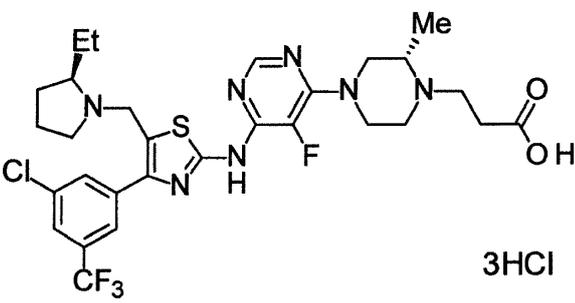
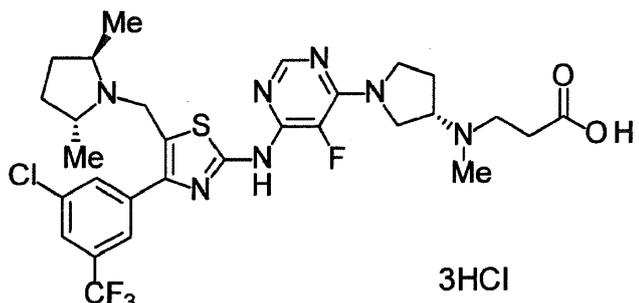
Ej.	Estr.
54	<p style="text-align: center;">2HCl</p>
55	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
56	<p style="text-align: center;">3HCl</p>
57	



[Tabla 85]

Ej.	Estr.	
58		3HCl
59		3HCl
60		3HCl
61		3HCl

[Tabla 86]

Ej.	Estr.
62	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
63	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
64	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>
65	 <p style="text-align: center;">3HCl</p>

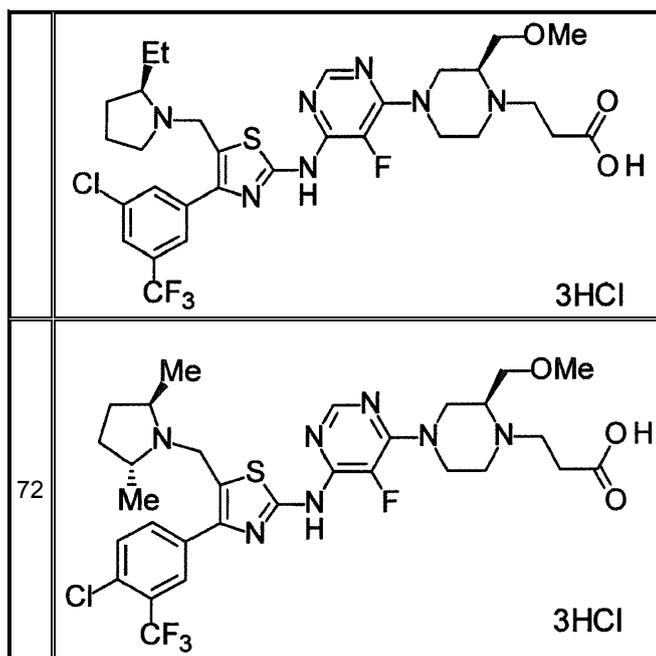
[Tabla 87]

Ej.	Estr.
66	

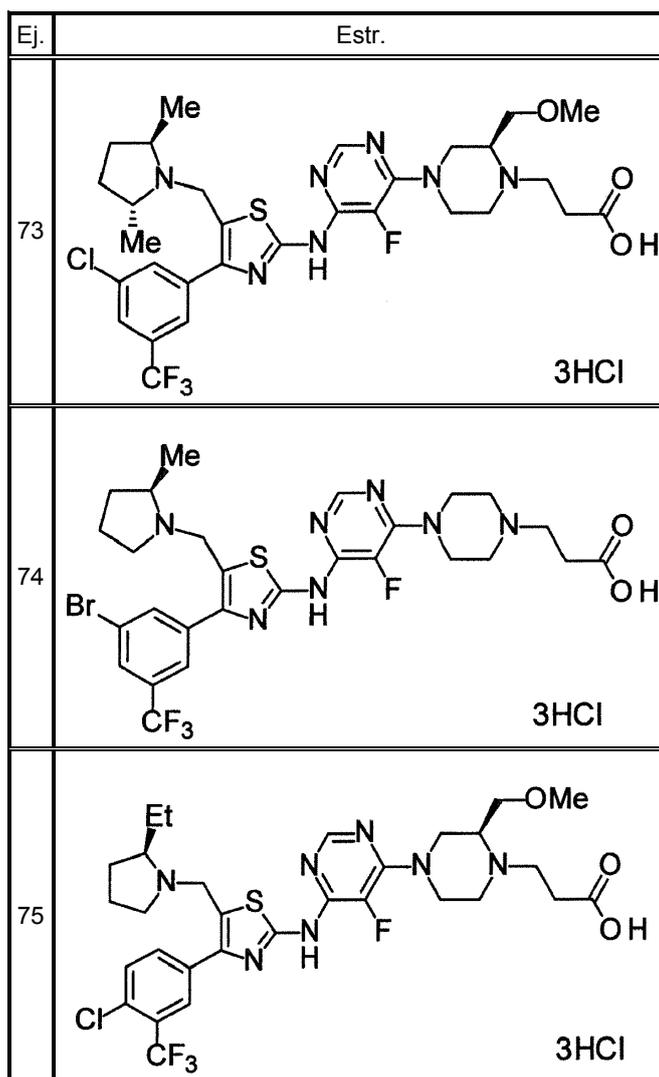
		3HCl
67		2HCl
68		2HCl
69		3HCl

[Tabla 88]

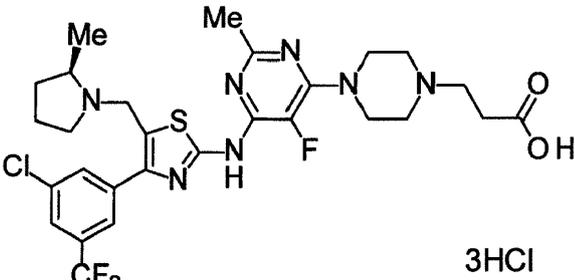
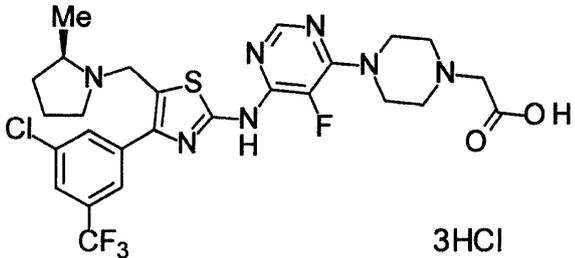
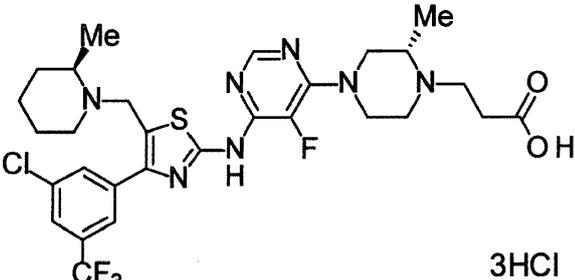
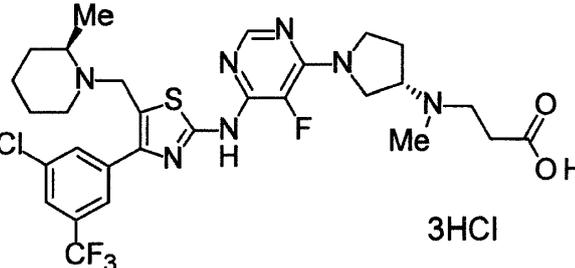
Ej.	Estr.
70	
71	



[Tabla 89]



[Tabla 90]

Ej.	Estr.
76	 <p style="text-align: right;">3HCl</p>
77	 <p style="text-align: right;">3HCl</p>
78	 <p style="text-align: right;">3HCl</p>
79	 <p style="text-align: right;">3HCl</p>

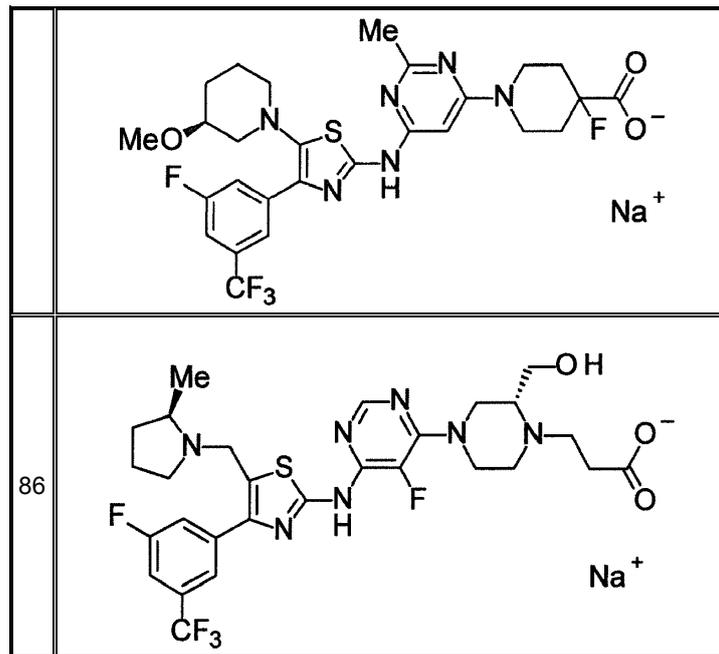
[Tabla 91]

Ej.	Estr.
80	

	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
81	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
82	<p style="text-align: right;">3HCl</p>
83	<p style="text-align: right;">3HCl</p>

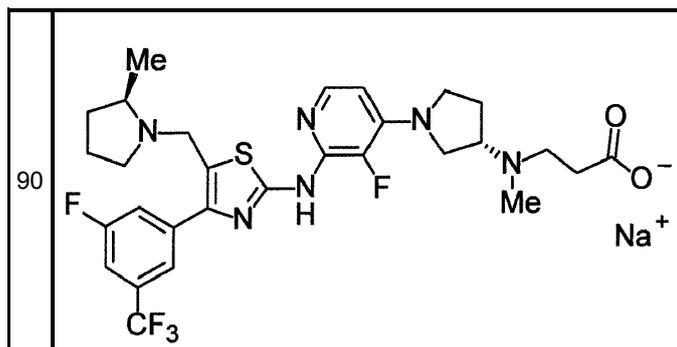
[Tabla 92]

Ej.	Estr.
84	<p style="text-align: right;">Na⁺</p>
85	



[Tabla 93]

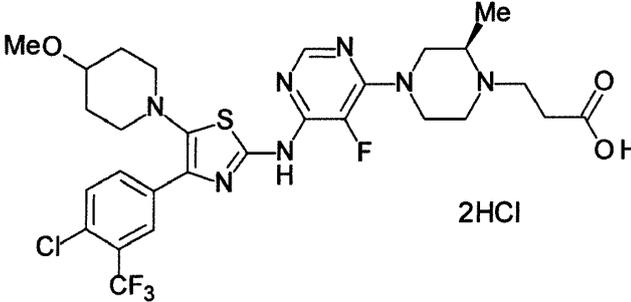
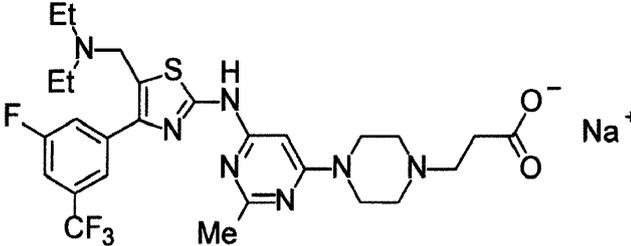
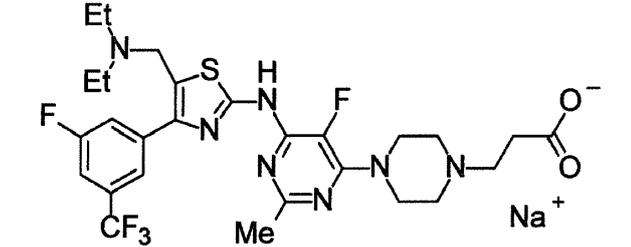
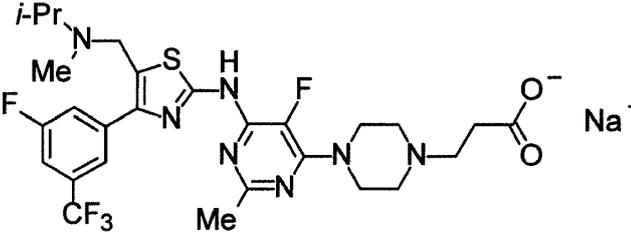
Ej.	Estr.
87	
88	
89	



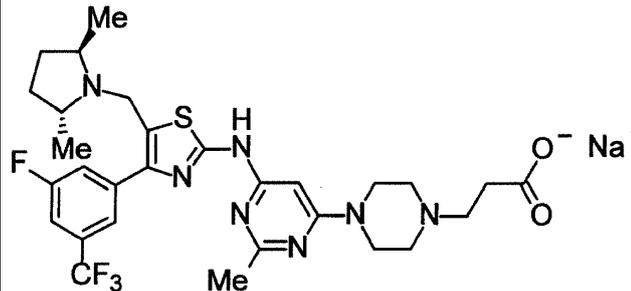
[Tabla 94]

Ej.	Estr.
91	<p>Me</p> <p>F</p> <p>CF₃</p> <p>S</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>OMe</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>Me</p> <p>3HCl</p> <p>OH</p>
92	<p>Me</p> <p>Cl</p> <p>CF₃</p> <p>S</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>Me</p> <p>3HCl</p> <p>OH</p>
93	<p>Me</p> <p>MeO</p> <p>CF₃</p> <p>S</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>Me</p> <p>3HCl</p> <p>OH</p>
94	<p>Me</p> <p>F</p> <p>MeO</p> <p>CF₃</p> <p>S</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>N</p> <p>Me</p> <p>3HCl</p> <p>OH</p>

[Tabla 95]

Ej.	Estr.
95	 <p>2HCl</p>
96	 <p>Na⁺</p>
97	 <p>Na⁺</p>
98	 <p>Na⁺</p>

[Tabla 96]

Ej.	Estr.
99	 <p>Na⁺</p>
100	

ES 2 736 098 T3

		(3H, m), 4.70 - 4.80 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.87 - 7.96 (2H, m), 10.65 (1H, sa), 11,26 (1H, sa), 11,75 (1H, sa)
4	4	ESI: 638
		RMN-DMSO-d6: 0,97 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,28 - 1,39 (2H, m), 1,89 - 2,01 (2H, m), 2,07 - 2,13 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,38 - 2,58 (7H, m), 3,00 - 3,10 (2H, m), 3,50 - 3,60 (4H, m), 3,67 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,55 - 7,61 (1H, m), 8,06 - 8,15 (2H, m)
5	5	ESI+: 611
		RMN-DMSO-d6: 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.58 - 1.74 (1H, m), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.10 - 2.23 (1H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.09 - 3.28 (3H, m), 3.30 - 3.64 (8H, m), 3.64 - 4.30 (4H, m), 4.38 - 4.48 (1H, m), 4.66 - 4.79 (1H, m), 6.80 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.90 - 8.01 (3H, m), 10.70 (1H, sa), 11.20 - 11.90 (2H, m)
6	6	ESI: 607, 609

[Tabla 99]

Ej.	Sin.	DAT.
7	7	ESI+: 625
		RMN-DMSO-d6: 1.11 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.29 - 1.47 (1H, m), 1.56 - 1.70 (2H, m), 1.87 - 2.02 (1H, m), 2.05 - 2.20 (1H, m), 2.37 - 2.46 (3H, m), 2.55 - 2.62 (2H, m), 2.94 - 3.02 (1H, m), 3.21 - 3.41 (5H, m), 3.62 - 3.70 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.11 - 4.18 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 11.42 (1H, sa), 12.23 (1H, sa)
8	8	ESI: 624
		RMN-DMSO-d6: 0,94 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,27 - 1,37 (2H, m), 1,90 - 2,01 (2H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,41 - 2,55 (6H, m), 3,00 - 3,08 (2H, m), 3,52 - 3,61 (4H, m), 3,69 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,4 Hz), 7,54 - 7,61 (1H, m), 7,99 - 8,14 (3H, m)
9	9	ESI+: 628, 630
		RMN-DMSO-d6: 1.35 - 1.40 (3H, m), 1.59 - 1.72 (1H, m), 1.85 - 1.98 (2H, m), 2.12 - 2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,05 a 3,64 (12H, m), 4,38 a 4,48 (3H, m), 4,71 a 4,77 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.67 (1H, sa), 11.47 (1H, sa), 12.03 (1H, sa)
10	10	ESI+: 656
		RMN-DMSO-d6: 1.36 (3H, d, J = 6.2

ES 2 736 098 T3

		Hz), 1.55 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.98 (2H, m), 2.08 - 2.26 (1H, m), 2.76 - 2.91 (2H, m), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.20 - 4.03 (16H, m), 4.31 - 4.55 (3H, m), 4.70 - 4.85 (1H, m), 7.74 - 7.88 (1H, m), 7.90 - 7.96 (2H, m), 8.31 (1H, s), 10.45 (1H, sa), 10.73 (1H, sa), 12.01 (1H, sa)
--	--	--

[Tabla 100]

Ej.	Sin.	DAT.
11	11	ESI-: 626, 628
		RMN-DMSO-d6: 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,61 - 1,74 (1H, m), 1,88 - 1,98 (2H, m), 2,14 - 2,24 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3,10 - 3,65 (13H, m), 4,38 - 4,49 (3H, m), 4,71 - 4,78 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 1,6 Hz), 10,84 (1H, sa), 11,51 (1H, sa), 12,02 (1H, sa)
12	12	ESI+: 613
		RMN-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.47 - 1.70 (3H, m), 1.82 - 2.01 (4H, m), 2.13 - 2.23 (1H, m), 3.05 - 3.15 (1H, m), 3.34 - 3.73 (7H, m), 3.97-4.07 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.46 (1H, dd, J = 14.8, 7.9 Hz), 4.75 - 4.85 (1H, m), 7,79 - 7,84 (1H, m), 7,86 - 7,93 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,97 (1H, sa), 11,83 (1H, sa)
13	13	ESI+: 643, 645
		RMN-DMSO-d6: 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 - 1,68 (4H, m), 1,77 - 1,99 (5H, m), 2,11 - 2,23 (1H, m), 3,10 - 3,29 (2H, m), 3,34 - 3,73 (6H, m), 3,98 - 4,07 (2H, m), 4,08 (2H, s), 4,48 (1H, dd, J = 15,0, 7,5 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 14,7, 1,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,17 - 10,28 (1H, m), 11,83 (1H, sa)
14	1	ESI+: 594
		RMN-DMSO-d6: 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60 - 1.72 (1H, m), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.02 - 3.20 (3H, m), 3.28 - 3.63 (8H, m), 3.85 - 4.49 (5H, m.), 4.73 (1H, dd, J = 14.8, 2.0 Hz), 6.33 (1H, s), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.89 - 7.97 (2H, m), 8.46 - 8.49 (1H, m), 10.62 - 10.72 (1H, m), 11.42 (1H, sa), 11.85 (1H, sa)
15	1	ESI+: 622
16	1	ESI+: 594

[Tabla 101]

Ej.	Sin.	DAT.
17	1	ESI+: 612

ES 2 736 098 T3

		RMN-DMSO-d6: 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60 - 1,74 (1H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 2,12 - 2,22 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3,06 - 3,24 (3H, m), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,36 - 3,48 (1H, m), 3,48 - 3,64 (5H, m), 3,90 - 4,38 (2H, m), 4,38 - 4,50 (3H, m), 4,70 - 4,80 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,90 - 8,02 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10,60 - 10,80 (1H, m), 11,45 (1H, sa), 12,01 (1H, sa)
18	1	ESI+: 626 RMN-DMSO-d6: 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,62 - 1,74 (1H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,10 - 2,22 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3,05 - 3,22 (3H, m), 3,26 - 3,36 (2H, m), 3,36 - 3,62 (6H, m), 4,00 - 4,55 (5H, m), 4,70 - 4,80 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,89 - 7,99 (2H, m), 10,85 - 10,98 (1H, m), 11,44 (1H, sa), 11,92 (1H, sa)
19	1	ESI+: 593 RMN-DMSO-d6: 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60 - 1,74 (1H, m), 1,85 - 1,96 (2H, m), 2,10 - 2,23 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3,04 - 3,25 (3H, m), 3,29 - 3,68 (8H, m), 3,92 - 5,20 (2H, m), 4,41 (1H, dd, J = 14.9, 7.8 Hz), 4,66 - 4,76 (1H, m), 6,53 - 7,00 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 - 8,02 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 6,8 Hz), 10,89 (1H, sa), 11,59 (1H, sa)
20	1	ESI+: 608
21	1	ESI+: 622
22	1	ESI+: 608
23	3	ESI-: 588

[Tabla 102]

Ej.	Sin.	DAT.
24	1	ESI+: 607 RMN-DMSO-d6: 0,99 - 1,11 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,43 - 1,69 (4H, m), 1,69 - 1,78 (2H, m), 1,83 - 1,97 (2H, m), 2,11 - 2,22 (1H, m), 2,26 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,44 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,03 - 3,16 (1H, m), 3,29 - 3,72 (3H, m), 4,15 - 4,32 (2H, m), 4,45 (1H, dd, J = 14,8, 7,7 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 14,9, 2,3 Hz), 6,08 (1 H, sa), 7,75 - 7,82 (1H, m), 7,83 - 7,91 (2H, m), 9,97 (1H, sa), 11,57 (1H, sa)
25	1	ESI+: 593
26	1	ESI+: 626 RMN-DMSO-d6: 1,05 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,42 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02 - 3,23 (8H, m), 3,29 - 3,41 (6H, m), 3,48 - 3,64 (2H, m), 3,94 - 4,50

ES 2 736 098 T3

		(4H, m), 6.27 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 11,3 Hz), 8,54 (1H, s), 10,82 (1H, sa), 11,30 (1H, sa)
27	1	ESI+: 624
28	1	ESI+: 609
		RMN-DMSO-d6: 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,58 - 1,70 (1H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 1,98 - 2,23 (3H, m), 2,45 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.04 - 3.16 (1H, m), 3.31 - 3.73 (13H, m), 4.22 (1H, sa), 4.44 (1H, dd, J = 14.9, 7.8 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 14.8, 2.4 Hz), 5.97 (1H, sa), 7.75 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.94 (2H, m), 10.37 (1H, sa), 11.79 (1H, sa)
29	1	ESI-: 610
30	1	ESI+: 609
31	1	ESI+: 626

[Tabla 103]

Ej.	Sin.	DAT.
32	1	ESI+: 644, 646
		RMN-DMSO-d6: 1.40 - 1.51 (1H, m), 1.53 - 1.64 (1H, m), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.65 - 2.80 (2H, m), 2.84 - 2.96 (3H, m), 3.08 - 3.21 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.27 - 3.35 (2H, m), 3.37 - 3.44 (1H, m), 3.48 - 3.62 (4H, m), 4.35 - 4.46 (2H, m), 4.70 - 7.19 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,90 - 12,03 (2H, m)
33	1	ESI+: 600
34	1	ESI+: 626
		RMN-DMSO-d6: 1.32 - 1.40 (3H, m), 1.56 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.28 - 2.46 (2H, m), 2.75 - 2.81 (3H, m), 2.83 - 2.91 (2H, m), 3.06 - 3.18 (1H, m), 3.21 - 3.33 (1H, m), 3.36 - 3.55 (3H, m), 3.59 - 3.70 (1H, m), 3.88 - 4.18 (6H, m), 4.40 - 4.49 (1H, m), 4.73 - 4.81 (1H, m), 7.78 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 7.95 (2H, m), 8,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,34 (1H, sa), 11,23 (1H, sa), 11,88 (1H, sa)
35	1	ESI+: 642, 644
36	1	ESI-: 640, 642
37	1	ESI+: 646
38	1	ESI+: 640
39	1	ESI+: 613
		RMN-DMSO-d6: 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,56 - 1,69 (1H, m), 1,84 - 1,97 (7H, m), 2,13 - 2,22 (1H, m), 3,04 - 3,16 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,34 - 3,55 (5H,

ES 2 736 098 T3

		m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.39 - 4.50 (1H, m), 4.75 - 4.83 (1H, m), 7.77 - 7.85 (1H, m), 7.87 - 7.94 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.06 (1H, sa), 11.84 (1H, sa)
40	1	ESI-: 640
41	1	ESI+: 640

[Tabla 104]

Ej.	Sin.	DAT.
		ESI+: 639
42	1	RMN-DMSO-d6: 0,77 - 0,88 (2H, m), 1,07 - 1,27 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95 - 3,69 (18H, m), 4,34 - 4,52 (2H, m), 7,61 - 7,67 (1H, m), 8,24 - 8,33 (3H, m), 10,66 (1H, sa), 11,20 (1H, sa), 11,59 (1H, s), 12,74 (1H, sa)
43	1	ESI+: 642
44	1	ESI+: 640
		ESI+: 644
45	1	RMN-DMSO-d6: 1.32 - 1.40 (3H, m), 1.59 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.12 - 2.23 (1H, m), 2.81 - 2.93 (2H, m), 3.07 - 3.18 (1H, m), 3.22 - 4.62 (14H, m), 4.72 - 4.80 (1H, m), 4.85 - 5.12 (2H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.55 (1H, sa), 11.46 (1H, sa), 12.04 (1H, sa)
46	1	ESI+: 640
47	1	ESI+: 641
48	1	ESI+: 628
49	1	ESI+: 656
50	1	ESI-: 632
		ESI-: 642, 644
51	1	RMN-DMSO-d6: 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60 - 1.73 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 - 3.23 (3H, m), 3.28 - 4.20 (10H, m), 4.37 - 4.48 (3H, m), 4.68 - 4.76 (1H, m), 7.67 - 7.72 (2H, m), 7.92 (1H, t, J = 1,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,4 Hz), 10,74 (1H, sa), 11,48 (1H, sa), 12,01 (1H, sa)
52	1	ESI+: 656
53	1	ESI+: 642
54	1	ESI+: 627
55	1	ESI+: 672
56	1	ESI+: 642
57	1	ESI-: 654, 656
58	1	ESI+: 644

[Tabla 105]

ES 2 736 098 T3

Ej.	Sin.	DAT.
59	1	ESI+: 660, 662
		RMN-DMSO-d6: 1.29 - 1.43 (3H, m), 1.55 - 1.70 (1H, m), 1.83 - 2.01 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.79 - 2.91 (2H, m), 3.02 - 3.94 (13H, m), 4.18 - 4.68 (3H, m), 4.72 - 4.81 (1H, m), 4.83 - 5.13 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.32 (1H, s), 10.32 (1H, sa), 12.04 (1H, sa)
60	1	ESI+: 640
61	1	ESI+: 640
62	1	ESI+: 644
63	1	ESI-: 640, 642
64	1	ESI-: 654, 656
65	1	ESI-: 654, 656
66	1	ESI-: 640, 642
67	1	ESI-: 627, 629
68	1	ESI-: 641, 643
69	1	ESI+: 656
70	1	ESI+: 670
71	1	ESI-: 684, 686
72	1	ESI+: 686, 688
73	1	ESI+: 686
74	1	ESI+: 672, 674
75	1	ESI+: 686
76	1	ESI+: 642
77	1	ESI-: 612,614
		RMN-DMSO-d6: 1,42 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,62 - 1,76 (1H, m), 1,87 - 1,99 (2H, m), 2,13 - 2,24 (1H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 3,26 - 3,90 (12H, m), 4,19 (2H, s), 4,36 - 4,48 (1H, m), 4,69 - 4,78 (1H, m), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,06 - 8,09 (1H, m), 8,18 - 8,21 (1H, m), 8,31 - 8,33 (1H, m), 10,51 - 11,27 (2H, m), 12,01 (1H, sa)
78	1	ESI-: 654,656
79	1	ESI+: 656
80	1	ESI-: 632

[Tabla 106]

Ej.	Sin.	DAT.
81	1	ESI+: 642
82	1	ESI-: 684,686
83	1	ESI+: 658

Ej.	Sin.	DAT.
84	2	ESI+: 637
		RMN-DMSO-d6: 1,13 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 - 1,42 (1H, m), 1,58 - 1,71 (2H, m), 1,88 - 2,02 (1H, m), 2,09 - 2,23 (3H, m), 2,36 - 2,44 (3H, m), 2,96 - 3,04 (1H, m), 3,14 (6H, s), 3,21 - 3,92 (8H, m), 3,34 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,51 (1H, s), 7,58 - 7,65 (1H, m), 8,01 - 8,06 (1H, m), 8,07 (1H, s), 10,98 (1H, s)
85	2	ESI+: 613
86	2	ESI+: 642
87	2	ESI+: 628
88	2	ESI+: 600
89	2	ESI+: 625
90	2	ESI+: 625
91	3	ESI+: 624
		RMN-DMSO-d6: 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60 - 1,73 (1H, m), 1,86 - 1,97 (2H, m), 2,10 - 2,23 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,07 - 3,23 (3H, m), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,37 - 3,60 (6H, m), 3,66 (3H, s), 3,88 - 4,58 (5H, m), 4,70 - 4,80 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,92 - 8,00 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,60 - 10,75 (1H, m), 11,32 - 11,56 (2H, m)
92	3	ESI-: 608,610
93	3	ESI-: 604
94	3	ESI-: 622
95	3	ESI+: 658, 660
96	4	ESI+: 596
97	4	ESI+: 614
98	4	ESI+: 614
99	4	ESI-: 620
100	5	ESI+: 625
101	7	ESI+: 639

[Tabla 107]

Ej.	Sin.	DAT.
102	7	ESI+: 639

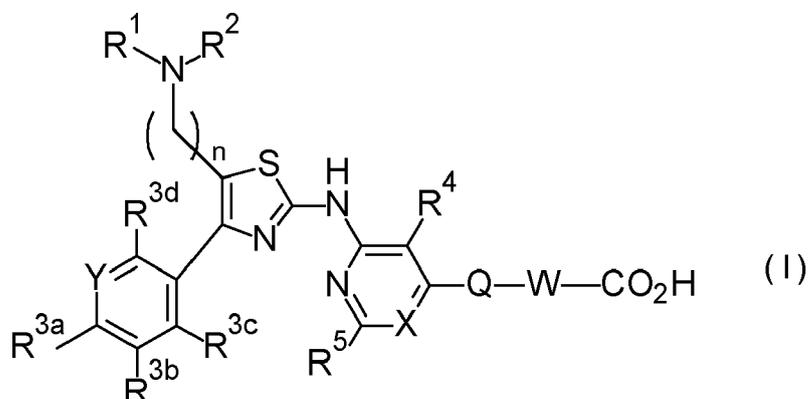
5 Aplicabilidad industrial

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

REIVINDICACIONES

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

5 [Prod. quím. 11]



10 en el que,

X es C-H o N,

Y es C-R^{3e} o N,

15 R¹ y R² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo adyacente de nitrógeno para formar un amino cíclico que puede estar sustituido,

20 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,

R^{3e} es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o -O-halógeno-alquilo C₁₋₆,

25 R⁴ es H, halógeno, o -O-alquilo C₁₋₆,

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, o -NR⁵¹R⁵²,

30 Q es heterociclileno que puede estar sustituido,

W es un enlace, alquileno C₁₋₆, -O-alquileno C₁₋₆, o -N(R^N)-alquileno C₁₋₆,

R⁵¹ y R⁵² son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆,

35 R^N es H o alquilo C₁₋₆, y

n es 0 ó 1.

2. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R¹ y R²

40 (i) son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, o

45 (ii) R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido, y el amino cíclico es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino,

Q es heterociclileno que puede estar sustituido, y el heterociclileno es pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo, y la posición 3 de pirrolidina o la posición 4 de piperidina se une a W, y

50 W es un enlace, alquileno C₁₋₆, -O-alquileno C₁₋₆ o -N(R^N)-alquileno C₁₋₆, y R^N es alquilo C₁₋₆.

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

X es N,

Y es C-R^{3e},

5 R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar amino cíclico que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, y el amino cíclico es azetidino, pirrolidino, piperidino o piperazino,

10 R^{3a}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o halógeno, y R^{3b} es halógeno-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H o halógeno,

15 R⁵ es H o alquilo C₁₋₆,

Q es heterociclileno que puede estar sustituido con -alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y el heterociclileno es piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo,

20 W es alquileo C₁₋₆, o -O-alquileo C₁₋₆, y

n es 1.

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

25 R¹ y R² se combinan con el átomo adyacente de nitrógeno para formar pirrolidina que está sustituida con uno o dos alquilo C₁₋₆,

30 R^{3a}, R^{3c}, R^{3d} y R^{3e} son iguales entre sí o son diferentes entre sí, y son H o halógeno, y R^{3b} es trifluorometilo, y

W es -CH₂-CH₂- o -O-CH₂-.

5. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

35 ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

40 ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

45 ácido 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico,

ácido 3-[(2S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]amino]pirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico,

50 ácido [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético y

ácido 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico.

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

ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico.

60 7. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es

ácido 3-(4-{6-[(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]amino]-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico.

65 8. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es

ácido 3-(4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}piperazin-1-il)propanoico.

- 5 9. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es
- ácido 3-[(2S)-4-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico.
- 10 10. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es
- ácido [(1-{5-fluoro-6-[(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]acético.
- 15 11. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es
- ácido 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]-5-fluoropirimidin-4-il}-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoico.
- 20 12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃.
- 30 14. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, para su uso como un medicamento.
15. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃.
- 35 16. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de las vías urinarias/vejiga asociadas con contracciones de la vejiga a través de un receptor muscarínico M₃, en el que las enfermedades incluyen disfunción de la diuresis o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurogénica.