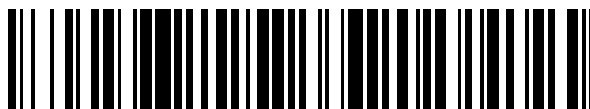


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 402**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 491/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014** **PCT/JP2014/054803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14133056**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014** **E 14757377 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 2963036**

54 Título: **Derivado de 2-acilaminotiazol y sal del mismo**

30 Prioridad:

28.02.2013 JP 2013039964

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

16.03.2020

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;
MAEDA, JUN;
INAGAKI, YUSUKE;
NEGORO, KENJI;
TANAKA, HIROAKI;
YOKOYAMA, KAZUHIRO;
TAKAMATSU, HAJIME;
KOIKE, TAKANORI y
TSUKAMOTO, ISSEI

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 748 402 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 2-acilaminotiazol o sal del mismo

5 **Campo técnico**

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

10 **Antecedentes de la técnica**

Las funciones importantes de las vías urinarias inferior son el almacenamiento de orina y la micción, que están reguladas por una acción coordinada de la vejiga y la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de orina, se relaja el músculo liso de la vejiga y se contrae el esfínter de la uretra, mediante lo cual se mantiene un estado de alta resistencia uretral y se mantiene así la continencia urinaria. Por otro lado, durante la micción, mientras se contrae el músculo liso de la vejiga, se relaja el músculo liso uretral y también se inhibe la contracción del esfínter externo de la uretra. Los ejemplos de trastornos en las vías urinarias bajas incluyen disfunciones de almacenamiento tales como vejiga hiperactiva en la que la orina no puede retenerse durante el almacenamiento de orina y disfunciones miccionales en las que la orina no puede drenarse lo suficiente durante la micción debido al aumento de la resistencia uretral o la disminución de la fuerza contráctil de la vejiga. Estas dos disfunciones pueden desarrollarse simultáneamente en algunos casos.

Las disfunciones miccionales están provocadas por una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento de la resistencia uretral durante la micción, y conducen a dificultades miccionales, esfuerzo durante la micción, atenuación del flujo urinario, prolongación del tiempo de micción, un aumento de la orina residual, una disminución de la eficiencia vesical, o similar. Una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción se denomina vejiga hipoactiva, vejiga acontráctil, o similar. Como factor para disminuir la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, se sabe que están la mayor edad, la diabetes mellitus, la hiperplasia prostática benigna, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, la lesión de la médula espinal, el daño nervioso provocado por cirugía pélvica, y similares (Reviews in Urology, 15: págs. 11-22 (2013)).

Como mecanismo que induce la contracción de la vejiga durante la micción, se conoce la implicación de la estimulación de receptores muscarínicos. Dicho de otro modo, el nervio pélvico que es un nervio parasimpático que inerva la vejiga se excita durante la micción, y se libera acetilcolina desde las terminaciones nerviosas. La acetilcolina liberada se une a un receptor muscarínico en el músculo liso de la vejiga para provocar la contracción del músculo liso de la vejiga (Journal of Pharmacological Sciences, 112: págs. 121-127 (2010)). Los receptores muscarínicos se dividen actualmente en cinco subtipos, M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅, y se sabe que un subtipo involucrado en la contracción del músculo liso de la vejiga es principalmente M₃ (Pharmacological Reviews, 50: págs. 279-290 (1998) y The Journal of Neuroscience, 22: págs. 10627-10632 (2002)).

Como agente terapéutico para una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, se conoce el cloruro de betanecol que es un agonista no selectivo de receptores muscarínicos o bromuro de distigmina que es un inhibidor de la colina esterasa. Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios colinérgicos, tales como diarrea, dolor abdominal y sudoración. Además, a veces se produce una crisis colinérgica como efecto secundario grave, por tanto se requiere cuidado para el uso (UBRETID (marca registrada) comprimido de 5 mg, prospecto, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Besacolin (marca registrada), polvo al 5%, prospecto, Eisai Co., Ltd.).

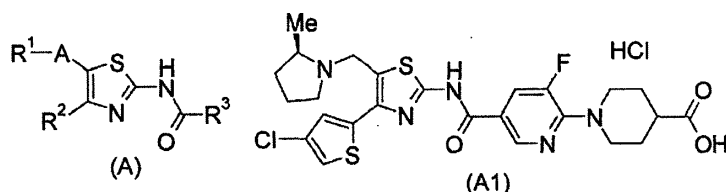
Por otro lado, como causa de un aumento de la resistencia uretral, se conoce bien una disfunción miccional asociada con hiperplasia prostática benigna, que se caracteriza por una obstrucción parcial de la uretra debido a la hipertrofia nodular de los tejidos de la próstata. Se han usado ahora antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 como agentes terapéuticos para la disfunción miccional asociada con la hiperplasia prostática benigna (Pharmacology, 65: págs. 119-128 (2002)). Por otro lado, la eficacia de los antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 sobre las disfunciones miccionales no asociadas con la hiperplasia prostática benigna no está clara, en comparación con la disfunción miccional asociada con la hiperplasia prostática benigna (Journal of Pharmacological Sciences, 112: págs. 121-127 (2010)).

Además, en las disfunciones miccionales provocadas por una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento de la resistencia uretral, en algunos casos puede observarse orina residual después de la micción. El aumento de la orina residual puede provocar una disminución de la capacidad efectiva de la vejiga y, por tanto, provocar síntomas de vejiga hiperactiva, tales como polaquiuria, o síntomas graves, tales como hidronefrosis, en algunos casos.

Existe una demanda de un agente terapéutico que sea más eficaz en enfermedades de la vejiga o las vías urinarias o síntomas de las mismas provocadas por una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento de la resistencia uretral durante la micción.

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

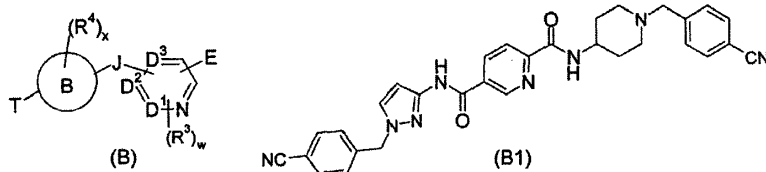
[Fórm. quím. 1]



(en la que R³ representa un anillo heteroaromático que puede estar sustituido. Para los otros símbolos, remítase a la publicación de patente).

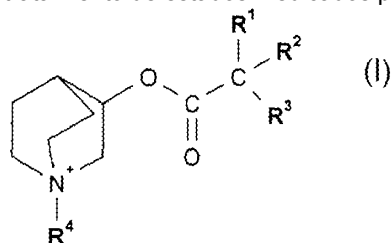
En el documento de patente 2, se describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B), que incluye un compuesto de la siguiente fórmula B1 divulgado como el compuesto 38, tiene un efecto de activación sobre una ruta de AMPK.

[Fórm. quím. 2]



(en la que un anillo B representa un heteroarileno, o similar, J representa -NR¹³C(O)-, o similar, D¹, D² y D³ representan N, CH, o similar, y E representa -NR¹R², o similar. Para los otros símbolos, remítase a la publicación de patente).

El documento de patente 3 se refiere a compuestos de la siguiente fórmula que se dice que son útiles para el tratamiento de estados medicados por el receptor muscarínico M₃



Técnica relacionada

Documentos de patente

[Documento de patente 1] Documento de publicación internacional WO 2005/007651

[Documento de patente 2] Documento de publicación internacional WO 2012/016217

[Documento de patente 3] Documento de publicación internacional WO 2004/096800

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

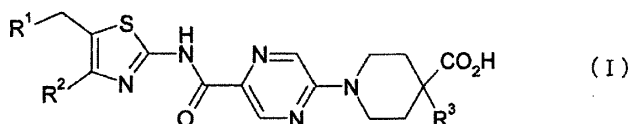
La presente invención es proporcionar un compuesto que sea útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M₃.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han encontrado que un derivado de tiazol que tiene pirazin-2-carbonilamino sustituido en la posición 2 es un excelente modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 , y es útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 , completando así la presente invención.

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

[Fórm. quím. 3]



en la que

R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, o-N(R^{11})(R^{12}), y el amino cíclico puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno;

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con-O-(alquilo C_{1-6});

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de un grupo G22 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes,

en la que el grupo G22 es un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6}) que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C_{1-6}); halógeno y -N(alquilo C_{1-6})₂; y

R^3 es -H, -OH o fluoro.

Además, a menos que se especifique de otro modo, cuando los símbolos en una determinada fórmula química en la presente memoria descriptiva también se usan en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

Además, en el documento de patente 1, no hay divulgación ni sugerencia de un compuesto específico que sea el compuesto de fórmula (A), en la que R^3 es pirazinilo, y tampoco hay divulgación ni sugerencia de una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de la vejiga o las vías urinarias.

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

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 , que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 , que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 ;

El compuesto puede usarse para la administración a un "sujeto", que

es un humano u otro mamífero que necesita tal prevención o tratamiento, y en una determinada realización, un humano que necesita tal prevención o tratamiento.

Efectos de la invención

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

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del ejemplo 8.

La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del ejemplo 206.

10

La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del ejemplo 207.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

15 Más adelante en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

Un modulador alostérico positivo es un compuesto que se une a un sitio alostérico distinto del sitio de unión al ligando, principalmente para provocar un cambio en las estructuras de un receptor, de ese modo, tiene efectos de aumento de la afinidad de un agonista por el receptor y cambio del nivel de señal del agonista. En el organismo vivo, el modulador alostérico positivo en sí mismo no presenta un efecto agonista, y aumenta el efecto de un agonista endógeno. Los ejemplos de la ventaja del modulador alostérico positivo sobre el agonista incluyen (1) que dado que el modulador alostérico positivo presenta una potenciación de la estimulación del agonista endógeno de manera dependiente, pueden evitarse los efectos secundarios, (2) que dado que el modulador alostérico positivo se une a un sitio distinto del sitio de unión al ligando, puede obtenerse una alta selectividad de subtipo, y (3) que la desensibilización mostrada en un agonista apenas se produce (Pharmacological Reviews, 63: págs. 59-126 (2011)).

En la presente memoria descriptiva, modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 significa un compuesto que potencia un efecto de un receptor muscarínico M_3 de una manera dependiente de estimulación de agonista o dependiente de estimulación nerviosa. Por consiguiente, el efecto sobre el aumento de la contracción de la vejiga se espera sólo durante la micción y, por tanto, se cree que el modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 es útil como agente para mejorar diversos síntomas que acompañan a las disfunciones miccionales. Además, mediante una acción específica para la micción, se espera que puedan evitarse los efectos secundarios colinérgicos conocidos como de cloruro de betanecol o bromuro de distigmina. Además, dado que el modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 aumenta la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, también puede esperarse el efecto sobre las disfunciones miccionales provocadas por un aumento de la resistencia uretral. La disminución de la orina residual mediante la mejora de las disfunciones miccionales conduce a un aumento de la capacidad efectiva de la vejiga y, por tanto, puede esperarse una mejora de las funciones de almacenamiento de orina y la evitación de trastornos renales. Como tal, se espera que el modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 sea útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 . Los presentes inventores han encontrado recientemente un compuesto que actúa como modulador, completando así la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de “enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 ” incluyen disfunciones miccionales y de almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurógena, fallo de relajación uretral, disinergia del esfínter externo de la uretra, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia benigna prostática, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculo uretral, o similar, y preferiblemente disfunciones miccionales y de almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurógena.

El “alquilo” incluye alquilo lineal y alquilo ramificado. Por consiguiente, el “alquilo C_{1-6} ” es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. En una determinada realización, el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

El “cicloalquilo” es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado. Por consiguiente, el “cicloalquilo C_{3-8} ” es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 8 miembros de anillo, y ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una determinada realización, el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y en otra realización, ciclopropilo.

El “arilo” es un grupo de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico C_{6-14} , y ejemplos específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. En una determinada realización, el arilo es fenilo.

El “anillo heteroaromático monocíclico” es un grupo de anillo heteroaromático monocíclico que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomo que constituye el anillo. Ejemplos específicos del

mismo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En una determinada realización, el anillo heteroaromático monocíclico es tienilo o tiazolilo; y en otra realización, tienilo.

El “anillo heteroaromático bicíclico” es un grupo de anillo heteroaromático bicíclico, en el que el anillo heteroaromático monocíclico se condensa con un anillo de benceno o un anillo heteroaromático monocíclico e incluye su grupo de anillos parcialmente hidrogenado. Ejemplos específicos del mismo incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, fropiridilo, tienopiridilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrofropiridilo y dihidrotienopiridilo. En una determinada realización, el anillo heteroaromático bicíclico es dihidrobenzofuranilo.

El “heteroanillo saturado” es un grupo de anillo saturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomo que constituye el anillo, y puede formar un puente con alquileo inferior, y su átomo de azufre como átomo que constituye el anillo puede oxidarse.

El “amino cíclico” es un grupo que tiene un enlace en un átomo de nitrógeno que constituye el anillo de los heteroanillos saturados anteriores, y ejemplos específicos del mismo incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo y 1,4-tiazepan-4-ilo. En una determinada realización, el amino cíclico es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y en otra realización, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo.

El “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo. En una determinada realización, es fluoro, cloro o bromo; y en otra realización, fluoro o cloro.

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

El sustituyente en el “amino cíclico que puede estar sustituido” en R^1 es,

alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno;

en otra realización, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) -O-(alquilo C_{1-6}) iguales o diferentes;

en todavía otra realización adicional, alquilo C_{1-6} ; y

en otra realización adicional, metilo o etilo.

El sustituyente aceptable para el “alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido” en R^{12} es

-O-(alquilo C_{1-6}).

Determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se muestran a continuación.

(1) El compuesto o una sal del mismo,

en el que R^1 es

amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, o-N(- R^{11})(- R^{12}), y el amino cíclico puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno,

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con-O-(alquilo C_{1-6}).

(1-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) -O-(alquilo C_{1-6}) iguales o diferentes;

en todavía otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} ; y

en todavía otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo y etilo.

(1-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$ y R^{11} es metilo, etilo, n-propilo o isobutilo.

(1-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$ y R^{12} es alquilo C_{1-6} sustituido con-O-(alquilo C_{1-6}); y

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$ y R^{12} es 2-metoxietilo.

(1-4) El compuesto o una sal del mismo, que es cualquier combinación de las realizaciones descritas en (1-2) y (1-3) anteriores.

(2) El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que R^2 es

fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G22 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes;

en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G24 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes;

en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G25 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes; y

en todavía otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 2 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en trifluorometilo y metoxilo, y el tienilo puede estar sustituido con un cloro.

En las realizaciones descritas en el presente documento, G22, G23, G24 y G25 se definen tal como sigue:

Grupo G22

alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6}) que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C_{1-6}); halógeno y -N(alquilo C_{1-6})₂;

en otra realización adicional, los sustituyentes mostrados en el siguiente grupo G23:

Grupo G23

alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6}) que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; halógeno y -N(alquilo C_{1-6})₂;

en todavía otra realización adicional, los sustituyentes mostrados en el siguiente grupo G24;

Grupo G24

alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6}); y halógeno;

Grupo G25

alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; y -O-(alquilo C_{1-6}).

(2-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es

fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G22;

(2-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G23;

el compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G24;

el compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G25;

5 (2-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 es

tienilo que puede estar sustituido con un cloro.

(3) El compuesto o una sal del mismo, en el que

10 R^3 es -H, -OH o fluoro; y

en todavía otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es -H.

15 (4) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de cualquier realización descrita en (1), (1-1) o (1-4) anteriores y cualquier realización descrita en (2), (2-1), o (2-2) anteriores y cualquier realización descrita en (3) anterior.

20 (4-1) El compuesto o una sal del mismo tal como se describió anteriormente, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) -O-(alquilo C_{1-6}) iguales o diferentes y

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G24 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes, y

25 R^3 es -H.

30 (4-2) El compuesto o una sal del mismo tal como se describe en (4-1) anterior, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} y

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G25 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes.

35 (4-3) El compuesto o una sal del mismo tal como se describe en (4-2) arriba, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo y etilo, y

40 R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 2 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en trifluorometilo y metoxilo, y el tienilo puede estar sustituido con un cloro.

(4-4) El compuesto o una sal del mismo tal como se describe en (4-3) anterior, en el que R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 2 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en trifluorometilo y metoxilo.

45 (4-5) El compuesto o una sal del mismo tal como se describe en (4-3) anterior, en el que R^2 es tienilo que puede estar sustituido con un cloro.

50 (4-6) El compuesto o una sal del mismo tal como se describió anteriormente, en el que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno,

55 R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo G23, y

R^3 es -H.

60 Los ejemplos específicos del compuesto incluido en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

ácido 1-{5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil}-4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico,

65 ácido 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico,

- ácido 1-(5-{[4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 5 ácido 1-{5-[(4-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-propilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 10 ácido 1-(5-{[4-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-5-[(2S)-2-(etoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 15 ácido 1-(5-{[4-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 20 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 25 ácido 1-{5-[(4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-propilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 30 ácido 1-{5-[(5-[(2-isopropilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 35 ácido 1-(5-{[4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico, y
- 40 ácido 1-{5-[(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico.
- 45 En otra realización, los ejemplos específicos del compuesto incluido en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:
- 50 ácido 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 55 ácido 1-(5-{[4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- 60 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico, y
- 65 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico.
- El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en una sola forma isomérica, aunque la presente invención incluye cualquier otro isómero, en su forma aislada, o como mezclas de los mismos.
- Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías axiales en algunos casos y, por tanto, pueden existir isómeros ópticos basados en ellos. La presente invención incluye formas aisladas de isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o cualquier mezcla de los mismos.
- Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como de sodio, potasio,

magnesio, calcio y aluminio, o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos como acetil-leucina, sales de amonio, y similares.

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

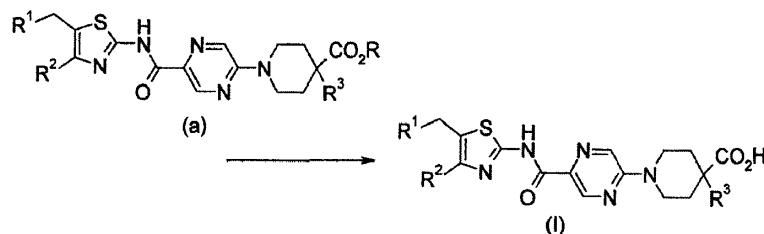
(Métodos de preparación)

- El compuesto de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes del mismo y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, reemplazar el grupo funcional relevante por un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa de material de partida para dar un producto intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Grupos en Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

- Además, pueden prepararse profármacos del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I) en la etapa de un material de partida para dar un producto intermedio, tal como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo usando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación habituales, y similares.

- A continuación, se describirán métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada proceso de producción también puede llevarse a cabo con referencia a la bibliografía adjunta en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

[Fórm. quím. 4]



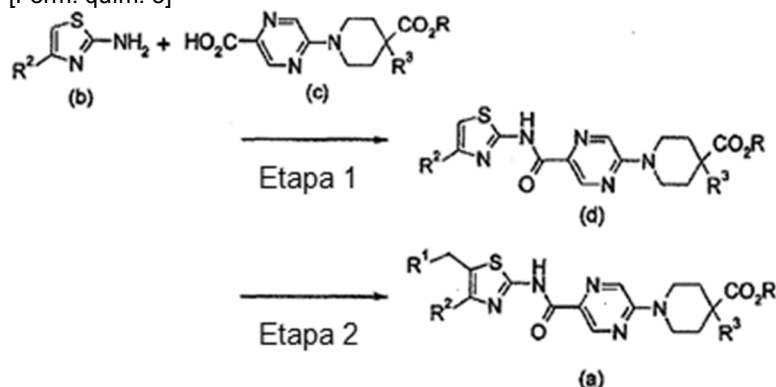
- (en la que R representa alquilo inferior o bencilo, lo mismo se aplicará más adelante en el presente documento).

La presente reacción es un método en el que se desprotege un compuesto de fórmula (a) para preparar el compuesto de fórmula (I) que es el compuesto de la presente invención.

- La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto de fórmula (a) y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o cualquiera de los dos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento a reflujo, generalmente durante de 0,1 horas a 5 días. Alternativamente, en el caso en el que R es bencilo, la presente reacción también puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto de fórmula (a) a una reacción de hidrogenación, usando un catalizador metálico bajo una atmósfera de hidrógeno. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, o similar, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, y similares. Además, un disolvente mixto del disolvente con agua puede ser adecuado para la reacción en algunos casos. Los ejemplos del reactivo de desprotección no están particularmente limitados, sino que incluyen bases tales como una disolución acuosa de hidróxido de sodio, una disolución acuosa de hidróxido de potasio, o similar, y ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, o similar. Además, los ejemplos del catalizador metálico que puede usarse para la condición de hidrogenación incluyen carbono soportado con paladio, hidróxido de paladio, y similares.

(Síntesis de material de partida 1-1)

[Fórm. quím. 5]



(Etapa 1)

5

La presente etapa es una etapa en el que un compuesto de fórmula (b) y un compuesto de fórmula (c) se someten a una reacción de amidación para obtener un compuesto de fórmula (d).

En esta reacción, el compuesto de fórmula (b) y el compuesto de fórmula (c) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los dos en una cantidad en exceso, y se agita su mezcla en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente a una temperatura de desde -20°C hasta 150°C, generalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de un reactivo de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, o similar, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, o similar, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, ciclopentilmetil éter, o similar, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y cualquier mezcla de los mismos. Los ejemplos de reactivo de condensación incluyen, pero no se limitan a, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, oxiclورو de fósforo y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. En algunos casos, puede ser preferible que la reacción use un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). En algunos casos, puede ser ventajoso que la reacción avance sin problemas para llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similar, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, o similar. Además, puede ser ventajoso en algunos casos para el avance suave de la reacción calentar la mezcla de reacción con irradiación con microondas.

Además, también es posible usar un método en el que un ácido carboxílico (c) se convierte en un derivado reactivo y después de eso se hace reaccionar con una amina (b). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que pueden obtenerse mediante la reacción con un reactivo de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, o similar, anhídridos de ácido mixtos obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo, o similar, y ésteres activos obtenidos mediante condensación con 1-hidroxibenzotriazol, o similar. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (b) puede llevarse a cabo en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, y preferiblemente de desde -20°C hasta 60°C, en un disolvente que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares.

[Documentos]

"Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, segunda edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

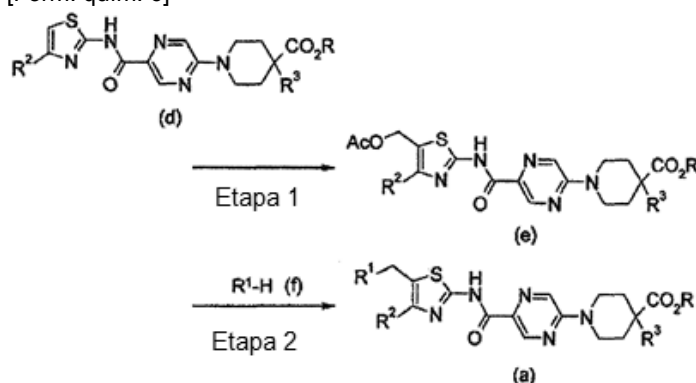
The Chemical Society of Japan "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" Vol. 16 (2005) (Maruzen)

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa en el que se introduce un grupo aminometilo en la posición 5 de tiazol de un compuesto de fórmula (d) usando una reacción de Mannich para preparar el compuesto de fórmula (a). El método que se muestra en Albertson, N. F.: Journal of American Chemistry 1948, 70, 669 o Bhargava, P. N.; Sharma, S. C.; Bulletin of the Chemical Society of Japan 1965, 38, 909, o se puede emplear un método análogo al mismo.

(Síntesis de material de partida 1-2)

[Fórm. quím. 6]



(Etapa 1)

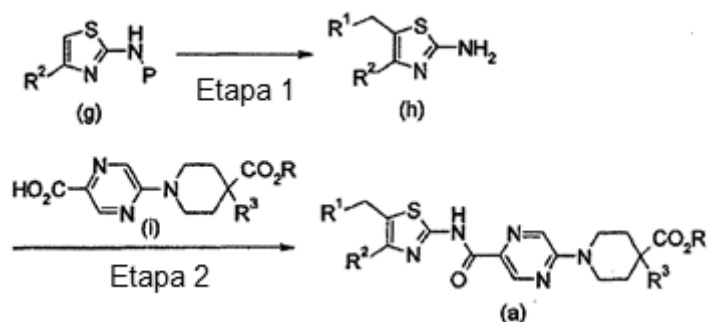
- 5 La presente etapa es una etapa en el que se introduce un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol de un compuesto de fórmula (d) para preparar un compuesto de fórmula (e). El compuesto de fórmula (d) se somete a una
 10 reacción con una disolución acuosa de formaldehído o paraformaldehído en un disolvente de ácido acético, en un intervalo de temperatura ambiente a calentamiento, o en un intervalo de temperatura ambiente a reflujo. Además, la reacción también puede llevarse a cabo añadiendo ácido acético a un disolvente que es inerte para la reacción, tal
 como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, o similares, en lugar del disolvente de ácido acético. Además, la reacción también puede llevarse a cabo mediante la adición adicional de anhídrido acético.

(Etapa 2)

- 15 La presente etapa es una etapa en el que, con condiciones básicas, el compuesto de fórmula (e) se somete a una reacción de sustitución nucleófila con un compuesto de fórmula (f) para preparar el compuesto de fórmula (a). La reacción de sustitución nucleófila puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto de fórmula (e) a una reacción con
 20 el compuesto de fórmula (f) en un disolvente orgánico que es inerte para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, DMF, DMSO, o similar, en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, o similares y/o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, o similar. Además, para acelerar la
 25 reacción, también puede añadirse un catalizador tal como dimetilaminopiridina. Además, en lugar de las bases orgánicas y/o las bases inorgánicas, el compuesto de fórmula (f) puede usarse en una cantidad en exceso. La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de enfriamiento a temperatura ambiente, en un intervalo de temperatura ambiente a calentamiento, o en un intervalo de temperatura ambiente a reflujo.

(Síntesis de material de partida 2)

[Fórm. quím. 7]



30

(en la que P representa un grupo protector, por ejemplo, un grupo acetilo).

(Etapa 1)

- 35 La presente etapa es una etapa en el que el compuesto de fórmula (g) se somete a una reacción de desprotección después de la reacción de Mannich para preparar un compuesto de fórmula (h). La reacción de Mannich es la misma que en la etapa 2 de la Síntesis de material de partida 1-1. La posterior desprotección de P, que es un grupo protector del grupo amino, puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene
 40 and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc, 2006 tal como se describió anteriormente.

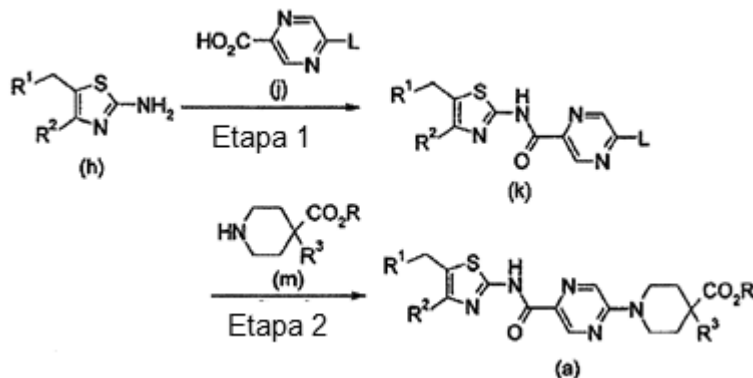
(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa en el que el compuesto de fórmula (h) y un compuesto de fórmula (i) se someten a una reacción de amidación para preparar el compuesto de fórmula (a). Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 1 de Síntesis de material de partida 1-1.

5

(Síntesis de material de partida 3)

[Fórm. quím. 8]



10

(en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo, cloro).

(Etapa 1)

La presente etapa es un método en el que el compuesto de fórmula (h) y un compuesto de fórmula (j) se someten a una reacción de amidación para preparar un compuesto de fórmula (k). Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa 1 de Síntesis de material de partida 1-1.

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa en el que el compuesto de fórmula (k) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (m) para preparar el compuesto de fórmula (a).

En esta reacción, el compuesto (k) y un compuesto (m) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita su mezcla en un intervalo de enfriamiento a calentamiento a reflujo, preferiblemente a una temperatura de desde 0°C hasta 80°C, generalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, o similar, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o similar, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, o similar, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, N-metilpirrolidona y una mezcla de los mismos. En algunos casos, puede ser ventajoso el avance sin problemas de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o similar, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, o similar.

[Documentos]

"Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, segunda edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición) "Vol. 14 (2005) (Maruzen)

Los compuestos de fórmula (l) pueden aislarse y purificarse como compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias polimórficas cristalinas de los mismos. Pueden prepararse sales del compuesto de fórmula (l) mediante reacciones de formación de sal convencionales.

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

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando compuestos de partida apropiados o mediante separación usando diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general de resolución óptica para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, y

cromatografía usando una columna quiral, o similar), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

Las actividades farmacológicas del compuesto de fórmula (I) se confirmaron en las siguientes pruebas.

5 Ejemplo de prueba 1: evaluación de la actividad como modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M₃

a) Construcción del vector de expresión del receptor muscarínico M₃ humano

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

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

15 Se introdujo el vector de expresión del receptor muscarínico M₃ humano en una célula CHO-K1 (n.º ATCC CCL-61). La introducción se realizó usando un reactivo Lipofectoamine (marca registrada) 2000 (Life Technologies) que es un reactivo de introducción de genes, según las instrucciones adjuntas. Se cultivaron las células en un medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa (α-MEM) que contenía ácido glutámico 2 mM, suero bovino fetal al 10% y Geneticin (marca registrada) 2,0 mg/ml (Life Technologies) durante 4 semanas para adquirir un clon resistente a fármacos.

20 c) Medición de concentración de Ca²⁺ intracelular

El día antes del experimento, se suspendieron las células obtenidas en el apartado b) anterior en un α-MEM que contenía ácido glutámico 2 mM, suero bovino fetal al 10% y Geneticin (marca registrada) 0,2 mg/ml, se dispensaron en una placa de 384 pocillos (número de lote 355962, BD Biosciences) q de 1,2 a 1,5 × 10⁴ células/pocillo, y se cultivaron a 37°C y el 5% de CO₂ durante la noche. El medio de cultivo se reemplazó por un tampón de carga (tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks (HBSS), BSA 1 g/l, HEPES 20 mM (pH 7,5) y probenecid 2,5 mM) que contenía Fluo 4-AM 3,1 μM (Dojindo Laboratories)), y se dejó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de eso, se lavaron las células con un lavador de placas ELx405™ (BIO-TEK Instruments) en el que se había establecido el tampón de ensayo y se colocaron en un sistema de medición de concentración Ca²⁺ intracelular (FLIPR^{tetra} (marca registrada), Molecular Devices). Se pusieron una sustancia de prueba (concentración final de 1 μM o 10 μM) y carbacol (Sigma, concentración final de 0,0024 nM a 100 μM) cada uno de los cuales se había disuelto de antemano en el tampón de ensayo en un FLIPR^{tetra} (marca registrada). En el dispositivo, se añadieron las sustancias de prueba a las células, luego se añadió carbacol a las células aproximadamente 5 minutos después de añadir las sustancias de prueba, y se midieron los aumentos de la concentración de Ca²⁺ intracelular por carbacol (longitud de onda de excitación de 470 nm a 495 nm y longitud de onda de fluorescencia de 515 nm a 575 nm).

Para determinar la actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M₃, se usó como índice un desplazamiento hacia un lado de menor concentración de una curva de concentración-respuesta de carbacol por la sustancia de prueba. Es decir, el valor mínimo de la respuesta de carbacol y el valor máximo de la respuesta de carbacol de la curva de concentración-respuesta de carbacol se establecieron en el 0% y el 100%, respectivamente. Mediante un método de regresión logística, se calculó la concentración de carbacol que muestra una respuesta del 50% como un valor de CE₅₀, y la actividad se determinó dividiendo el valor de CE₅₀ de carbacol en ausencia de la sustancia de prueba por el valor de CE₅₀ en presencia de la sustancia de prueba. Por ejemplo, cuando el valor de CE₅₀ de carbacol en ausencia de la sustancia de prueba es de 0,1 μM y el valor de CE₅₀ de carbacol en presencia de la sustancia de prueba es de 0,01 μM, el valor se convierte en 10, lo que indica que la sustancia de prueba tiene un desplazamiento de 10 veces hacia un lado de menor concentración en la curva de respuesta de concentración de carbacol. En la tabla que se describe a continuación, los valores en el caso en el que se añadieron las sustancias de prueba a una concentración final de 10 μM se muestran en la sección de 10 μM (veces de desplazamiento), y los valores en el caso en el que se añadieron las sustancias de prueba a una concentración final de 1 μM se muestran en la sección de 1 μM (veces de desplazamiento).

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

Se midió la actividad proliferativa de células Ba/F3 con introducción de c-Mpl humano mediante el siguiente método.

60 Como control positivo, se usó clorhidrato de ácido 1-(5-{{4-(4-cloro-2-tienil)-5-{{[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}-3-fluoropiridin-2-il}piperidin-4-carboxílico, que se divulga como el ejemplo 315 en el documento de patente 1 y está representado por la fórmula A1. Se sabe que el compuesto tiene una buena actividad proliferativa de células Ba/F3 con introducción de c-Mpl humano tal como se divulga en la tabla 1 del documento de patente 1.

a) Construcción del vector de expresión del receptor c-Mpl humano

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

b) Construcción de la célula que expresa de manera estable el receptor c-Mpl humano

Se introdujo un vector de expresión del receptor c-Mpl humano en una célula Ba/F3 (RIKEN BRC: RCB0805). Para la introducción, se usó un método de electroporación. Se pusieron pEF-BOS-c-mpl (10 µg), pSV2bsr (1 µg, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) y 1×10^7 células Ba/F3 en una cubeta con una anchura de separación de 0,4 cm y se sometieron a electroporación en condiciones de 1,5 kV (25 µF) mediante un sistema Gene Pulser (marca registrada) (BioRad). Se cultivaron las células en un medio de cultivo RPMI-1640 que contenía medio acondicionado de WEHI al 0,5% (BD Biosciences) y suero bovino fetal al 10% durante 3 días, y luego se cultivaron en un medio de cultivo RPMI-1640, al que se le había añadido además blasticidina 10 µg/ml, durante 30 días para adquirir un clon resistente a los fármacos.

c) Medición de la actividad proliferativa celular

Se cultivaron las células obtenidas en el apartado b) anterior en un medio de cultivo RPMI-1640 que contenía medio acondicionado de WEHI al 0,5%, suero bovino fetal al 10%, y se usaron. El día antes del experimento, se añadieron las sustancias de prueba (concentración final de 100 nM a 10 µM) que se habían disuelto en un medio de cultivo para el ensayo (medio de cultivo RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10%) a una placa de 384 pocillos (n.º de lote 781185, Greiner Bio-One). Las células en el medio de cultivo que se había reemplazado por un medio de cultivo para el ensayo se dispensaron en una placa de 384 pocillos, a la que se habían añadido las sustancias de prueba por adelantado, a 1×10^4 células/pocillo, y se cultivaron a 37°C y el 5% de CO₂ durante la noche. El día del experimento, se añadió una disolución de un kit de recuento de células (Dojindo Laboratories) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos y se cultivó a 37°C y el 5% de CO₂ durante aproximadamente 5 horas. Después de eso, se midió la absorbancia (longitud de onda de absorción de 450 nm) de cada pocillo usando Safire²™ (TECAN) y se usó como índice del número de células. Además, como control negativo, se preparó un pocillo en el que no se había añadido la sustancia de prueba.

La absorbancia del pocillo sin la sustancia de prueba se estableció en el 0%, y la absorbancia en el caso en el que se añadió el control positivo a una concentración final de 1 µM se estableció en el 100%. A partir de la absorbancia en el caso en el que se había añadido la sustancia de prueba, se calculó una tasa de proliferación celular (%). A partir de los resultados obtenidos, se calculó la concentración de la sustancia de prueba que muestra un 30% de proliferación como un valor de CE₃₀ mediante un método de regresión logística.

La actividad como modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M₃ (veces de desplazamiento) y la actividad proliferativa de células Ba/F3 con introducción de c-Mpl humano (valor de CE₃₀, nM) de varios compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en combinación en la tabla 1. Además, Ej. representa el número de ejemplo tal como se indica después (esto se aplicará más adelante en el presente documento).

[Tabla 1]

Ej.	Ejemplo de prueba 1		Ejemplo de prueba 2
	10 µM (veces de desplazamiento)	1 µM (veces de desplazamiento)	CE ₃₀ (nM)
1	187	11	>10000
2	253	12	>10000
3	260	19	4800
4	186	31	350
11	91	15	>10000
19	151	10	>10000
20	361	15	>10000
21	116	14	>10000
27	340	26	>10000
38	126	14	>10000
69	114	10	>10000
84	184	17	>10000
92	131	11	>10000

Ej.	Ejemplo de prueba 1		Ejemplo de prueba 2
	10 μ M (veces de desplazamiento)	1 μ M (veces de desplazamiento)	CE ₃₀ (nM)
115	245	10	>10000
125	128	20	>10000
128	533	64	8400
129	464	109	770
133	209	36	1100
142	110	15	380
146	201	18	820
150	213	17	>10000
152	251	24	580
156	269	19	>10000
158	128	9	>10000
179	373	34	>10000
188	246	12	>10000
196	186	38	380
197	100	20	1800
200	97	10	>10000
203	203	16	>10000
204	207	25	>10000

En el ejemplo de prueba 1, para muchos compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba, la curva de respuesta de concentración de carbacol tuvo un desplazamiento de aproximadamente 100 veces o más hacia un lado de menor concentración cuando se añadieron los compuestos a una concentración de 10 μ M, y la curva de respuesta de concentración de carbacol tuvo un desplazamiento de aproximadamente 10 veces o más hacia un lado de menor concentración cuando se añadieron los compuestos a una concentración de 1 μ M. Además, se confirmó que varios compuestos de ejemplo solos no provocaron un cambio en las concentraciones de Ca²⁺ intracelular, por tanto, se confirmó que estos compuestos no tienen una actividad agonista del receptor muscarínico M₃.

Y, en el ejemplo de prueba 2, se confirmó que varios compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba no tenían actividad celular proliferativa de células Ba/F3 con introducción de c-Mpl humano o era débil. En una determinada realización, el compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene un valor de CE₃₀ de la actividad proliferativa de células Ba/F3 con introducción de c-Mpl humano de 0,3 μ M o más, preferiblemente 1 μ M o más, y más preferiblemente 10 μ M o más.

Ejemplo de prueba 3: Efectos sobre la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico transparietal de vejiga de rata aislada

Como efecto sobre la contracción de la vejiga dependiente de estimulación nerviosa *in vitro*, se midió el efecto del compuesto de ejemplo de la presente invención sobre la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico transparietal de vejiga de rata aislada mediante el siguiente método. Es decir, a partir de la vejiga aislada de una rata hembra Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.), se preparó una tira de vejiga longitudinal que tenía una anchura de aproximadamente 2 mm y una longitud de aproximadamente 10 mm. Se suspendió la tira de vejiga preparada en un baño de órganos lleno con 10 ml de una solución de Krebs-Henseleit. Se burbujeó la solución de Krebs-Henseleit con el 95% de O₂ y el 5% de CO₂ y se mantuvo a 37°C. Después de la estabilización a una tensión inicial de 1 g, se indujo la contracción dos veces con KCl 60 mM. Se lavó la tira con la solución de Krebs-Henseleit y se estabilizó, y luego se indujo la contracción con estimulación de campo eléctrico transparietal a 20 V (frecuencia de estimulación de 8 Hz, ancho de pulso de 0,3 ms y tiempo de estimulación de 10 segundos) mediante un dispositivo de estimulación eléctrica (Nihon Kohden Corporation). En un intervalo de 2 minutos, se repitió la estimulación de campo eléctrico transparietal y se ajustó el voltaje para hacer que la amplitud contráctil representara alrededor del 50% de la respuesta contráctil en 20 V. Después de la estabilización de la contracción por estimulación de campo eléctrico transparietal, se añadieron 10 μ l de la sustancia de prueba (concentraciones finales de 3 μ M, 10 μ M y 30

μM), que se había disuelto por adelantado en dimetilsulfóxido al 100%. Se administró la sustancia de prueba de manera acumulativa a la siguiente concentración después de que se hubiera estabilizado la respuesta contráctil a una menor concentración. Las respuestas se pusieron en un ordenador personal a través de PowerLab (marca registrada) (AD Instruments), y se analizaron con LabChart (marca registrada) (AD Instruments). Se calculó el área bajo la respuesta de cada respuesta contráctil (área bajo la curva, AUC) y el valor antes del tratamiento con la sustancia de prueba se estableció en el 100%. Basándose en esto, se calculó la tasa de potenciación de la contracción de vejiga aislada (% de pre) después del tratamiento con la sustancia de prueba.

Las tasas de potenciación de la contracción de vejiga aislada debida a varios compuestos de ejemplo 10 μM que son los compuestos de fórmula (I) se muestran en la tabla 2.

Y, todos los compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba no provocaron contracción en ausencia de la estimulación de campo eléctrico, por tanto, se confirmó que el compuesto solo no presentaba un efecto contráctil de la vejiga.

[Tabla 2]

Ej.	Tasa de potenciación de la contracción de vejiga aislada (% de pre)
1	132
4	180
19	124
69	152
84	140
92	132
115	121
156	135
158	125
179	120
188	128
196	125

Tal como se observa a partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de ejemplo que se habían sometido a la presente prueba no presentan un efecto contráctil en la vejiga de rata aislada cuando se usan solos, y tienen una actividad para potenciar la contracción inducida por estimulación de campo eléctrico transparietal.

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

Como efecto sobre la contracción de la vejiga dependiente de estimulación nerviosa *in vivo*, se midió el efecto del compuesto de ejemplo de la presente invención sobre la elevación inducida por estimulación eléctrica del nervio pélvico de la presión intravesical en ratas mediante el siguiente método. Es decir, usando ratas hembra SD (Japan SLC, Inc.), se realizó una incisión en la parte inferior del abdomen en la línea media con anestesia con pentobarbital (50 mg/kg i.p.). Se ligó y cortó el uréter a ambos lados, y luego se insertó una cánula para medir la presión intravesical (PE-50) en la vejiga desde el orificio externo de la uretra y se fijó con una pinza. Se inyectaron aproximadamente 200 μl de solución salina fisiológica a través de la cánula insertada en la vejiga, luego se conectó el otro lado a un transductor de presión y se midió la presión intravesical. Con observación usando un microscopio estereoscópico, se aisló el nervio pélvico cerca de la vejiga y se colocó un electrodo (Unique Medical) para la estimulación nerviosa. La cavidad abdominal se llenó con aceite mineral (MP BIOMEDICALS). Después de la cirugía, se aplicó un periodo de estabilización, y la estimulación eléctrica del nervio pélvico indujo una elevación de la presión intravesical (frecuencia de estimulación de 8 Hz, ancho de pulso de 0,3 ms y tiempo de estimulación de 10 segundos) usando un dispositivo de estimulación eléctrica (Nihon Kohden Corporation). Mientras se ajustaba el voltaje, se repitió la estimulación eléctrica a un intervalo de 2 minutos, y se ajustó el voltaje para hacer que la elevación de la presión intravesical fuera aproximadamente del 50% al 70% de aquella con estimulación a 10 V. Después de eso, se repitió la estimulación eléctrica a un intervalo de 10 minutos. Después de que la elevación de la presión intravesical por estimulación eléctrica se estabilizó tres veces o más, se administró la sustancia de prueba (dosis de 3 mg/kg) a un volumen de 1 ml/kg desde un catéter colocado en la vena y se midió el efecto de la sustancia de prueba sobre la elevación de la presión intravesical durante 1 hora. Se disolvió la sustancia de prueba en agua que contenía dimetilsulfóxido al 10% y Cremophor al 10%.

Se pusieron las respuestas en un ordenador personal a través de PowerLab (marca registrada) (AD Instruments) y se analizaron con LabChart (marca registrada). Se calculó el AUC de cada elevación de la presión intravesical. El valor promedio de tres valores antes del tratamiento con la sustancia de prueba se estableció en el 100%, y se calculó la tasa de elevación de la presión intravesical (% de pre) después del tratamiento con la sustancia de prueba. El efecto máximo durante el periodo de una hora después de la administración del compuesto se consideró como el efecto de la sustancia de prueba.

Las tasas de elevación de la presión intravesical (% de pre) cuando se administraron varios compuestos de ejemplo que son los compuestos de fórmula (I) a 3 mg/kg se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Ej.	Tasa de elevación de la presión intravesical (% de pre)
4	184
115	131
156	130

Además, todos los compuestos de ejemplo que se habían evaluado en la presente prueba no provocaron una elevación de la presión intravesical cuando no se aplicó estimulación eléctrica, por tanto, se confirmó que el compuesto solo no presentaba un efecto elevador sobre la presión intravesical.

Tal como se observa a partir de lo anterior, se confirmó que los compuestos de ejemplo que se muestran en la tabla 3 no presentan un efecto elevador sobre la presión intravesical cuando se usan solos, pero tienen un efecto de potenciación sobre la elevación de la presión intravesical inducida por estimulación eléctrica del nervio pélvico en la rata anestesiada.

Tal como se observa a partir de los resultados de cada prueba anterior, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene una actividad como modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 y potencia la contracción de la vejiga *in vitro* de manera dependiente de la estimulación nerviosa y potencia la elevación de la presión intravesical *in vivo* de manera dependiente de la estimulación nerviosa. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 , en particular, disfunciones miccionales o disfunciones de almacenamiento en enfermedades de la vejiga o las vías urinarias. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunciones miccionales o disfunciones de almacenamiento en vejiga hipoactiva, la vejiga hipotónica, la vejiga acontractil, la hipoactividad del detrusor, la vejiga neurógena, el fallo de relajación uretral, disinergia del esfínter externo de la uretra del detrusor, vejiga hiperactiva, polaquiuria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculo uretral, o similar. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede usarse para prevenir o tratar disfunciones miccionales o disfunciones de almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor y vejiga neurógena.

Además, el compuesto de fórmula (I) no presenta un efecto agonista sobre un receptor muscarínico M_3 cuando se usa solo, y tiene un efecto sobre la potenciación de la contracción de la vejiga dependiente de estimulación nerviosa, evitando así los efectos secundarios colinérgicos tal como se informa en los fármacos existentes. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) puede ser un agente terapéutico que tenga una seguridad superior.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen uno o más clases del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, portadores para preparación farmacéutica, y similares según los métodos usados habitualmente.

La administración puede llevarse a cabo o bien mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o bien mediante administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, disoluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, disoluciones transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

Las composiciones sólidas para administración oral se usan en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tales composiciones sólidas, uno o más principios activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes disgregantes, estabilizadores o agentes auxiliares de solubilización. Si es necesario, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con azúcar o películas de sustancias solubles en entornos gástricos o entéricos.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también incluyen diluyentes inertes usados generalmente, por

ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes auxiliares de solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromas, componentes aromáticos o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Tales composiciones pueden contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizadores o agentes auxiliares de solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclas de bactericidas o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando composiciones sólidas estériles y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes de su uso.

Los agentes para uso externo incluyen pomadas, emplastos, cremas, geles, cataplasmas, aerosoles, lociones, y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, disoluciones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas usadas generalmente, y similares.

Como agentes transmucosos tales como inhaladores, agentes transnasales, y similares, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, pueden añadirse excipientes conocidos, y además agentes de ajuste de pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizadores, agentes espesantes, o similares apropiadamente a los mismos. Para su administración, pueden usarse dispositivos apropiados para inhalación o insuflación. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Los inhaladores de polvo seco, o similares pueden ser para uso en administración única o múltiple, y pueden usarse cápsulas que contienen polvo o polvo seco. Alternativamente, estos pueden ser un aerosol presurizado que usa agentes de eyección apropiados, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

Para la administración oral, una dosis diaria es generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente desde 0,1 hasta 30 mg/kg, y más preferiblemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones independientes. En el caso de la administración intravenosa, se administra adecuadamente una dosis diaria de desde aproximadamente 0,0001 hasta 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan adecuadamente según el individuo según los síntomas, la edad, el sexo, y similares.

Aunque varía según las vías de administración, las formulaciones, los sitios de administración o los tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01 al 100% en peso, y en una determinada realización, del 0,01 al 50% en peso de una o más clases del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las que se considera eficaz el compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o por separado y de manera continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse simultáneamente pueden ser una mezcla, o pueden prepararse individualmente.

[Ejemplos]

A continuación en el presente documento, se describirán con más detalle los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) con referencia a los Ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos tal como se describe a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de preparación. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación en los ejemplos específicos que se muestran a continuación, y el compuesto de fórmula (I) puede prepararse según una combinación de estos métodos de preparación o métodos evidentes para los expertos en la técnica.

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

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

EjP.: número de ejemplo de preparación, Ej.: número de ejemplo, Sínp.: número de ejemplo de preparación

preparado mediante el mismo método, Sín.: número de ejemplo preparado mediante el mismo método, N.º: n.º de compuesto, Estr.: fórmula estructural química (Me: metilo, Et: etilo, nPr: n-propilo, iPr: isopropilo, cPr: ciclopropilo, nBu: n-butilo, iBu: isobutilo, Boc: terc-butiloxicarbonilo, Ac: acetilo, Z: benciloxicarbonilo y Ts: 4-metilfenilsulfonilo), DATOS: Datos fisicoquímicos, ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $[M+H]^+$ a menos que esté restringido), ESI-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $[M-H]^-$ a menos que esté restringido), APCI/ESI+: APCI/ESI-EM (ionización química atmosférica APCI, APCI/ESI representa la medición simultánea de APCI y ESI, que representa $[M+H]^+$ a menos que sea limitado), EI: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización EI, que representa $[M]^+$ a menos que esté restringido), CI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización CI, que representa $[M+H]^+$ a menos que esté restringido), p.f.: punto de fusión, RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) del pico en ¹H-RMN en DMSO-d₆, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuarteto (espectro), a: línea ancha (espectro) (por ejemplo, sa) y m: multiplete (espectro). Además, en la fórmula estructural, HCl indica que el compuesto es monoclóhidrato, 2HCl indica que el compuesto es diclorhidrato y 3HCl indica que el compuesto es triclorhidrato.

Además, por conveniencia, la concentración mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l.

Además, las temperaturas de inicio de la curva DSC obtenida mediante la medición en las siguientes condiciones se describen como puntos de fusión en las Tablas a continuación.

La medición de DSC se llevó a cabo usando el calorímetro DSC Q20 de TA Instruments, en las condiciones de un intervalo de temperatura de medición desde temperatura ambiente hasta 300°C, una velocidad de elevación de temperatura de 10°C/min, una velocidad de flujo de nitrógeno de 50 gl/min, con una bandeja de muestra de aluminio.

La difracción de rayos X de polvo se midió usando el difractómetro RINT-TTRII en las condiciones de un tubo de Cu, una corriente de tubo de 300 mA, un voltaje de tubo de 50 kV, una anchura de muestreo de 0,020°, una velocidad de barrido de 4°/min, una longitud de onda de 1,54056 ángstroms y un ángulo de difracción de medición (2 θ) de 2,5° a 40°.

Además, para el espectro de difracción de rayos X de polvo, los espaciados de la red cristalina o los patrones generales son importantes en la certificación de identidad de los cristales en la naturaleza de los datos. El ángulo de difracción y la intensidad de difracción pueden variar más o menos dependiendo de la orientación del crecimiento cristalino, el tamaño de partícula o las condiciones de medición y, por tanto, los valores no deben interpretarse de manera estricta.

Ejemplo de preparación 1

A una disolución de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1-bromopropano (0,90 ml), carbonato de potasio (1,7 g) y yoduro de tetrabutilamonio (180 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,16 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 2

Se agitó una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g), yodoetano (1,19 ml), carbonato de cesio (1,92 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 3

A una disolución de 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron 2-propanol (0,46 ml), una disolución de azodicarboxilato de dietilo al 40% en tolueno (2,3 ml) y trifenilfosfina (1,55 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,05 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 4

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron polvo de zinc (1,86 g), bromuro de cobalto (II) (520 mg) y acetonitrilo (20 ml), y se añadió a lo mismo ácido trifluoroacético (0,14 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 1-bromo-3-metoxi-5-

(trifluorometoxi)benceno (4,61 g) en acetonitrilo (10 ml) y anhídrido acético (1,93 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]etanona (2,29 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 5

Se mezclaron 1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (15 g) y tetrahidrofurano (270 ml), y se añadió a lo mismo tribromuro de feniltrimetilamonio (28,42 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron por filtración los materiales insolubles precipitados y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezclaron el residuo obtenido y etanol (260 ml), y se añadió a lo mismo tiourea (6,81 g) al mismo, seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma agua, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (16,18 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 6

Se mezclaron ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (3,00 g), N,N-dimetilformamida (30 ml), piperidin-4-carboxilato de etilo (5,83 ml) y diisopropiletilamina (6,50 ml), seguido de agitación a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa de ácido cítrico, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó para obtener ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (3,96 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 7

A una mezcla de 4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (1,27 g), 5ácido -[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (1,29 g) y piridina (20 ml) se le añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (0,44 ml) a -10°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de ácido cítrico, y se disolvieron los materiales insolubles en la misma. Luego, se añadió gel de sílice a la misma, seguido de agitación. Se separaron por filtración los materiales insolubles y se separó la fase acuosa del filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. Se combinó la fase orgánica y se añadió gel de sílice básico a la misma, seguido de agitación. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadió diisopropil éter, seguido de agitación, y se recogió el sólido por filtración y se secó para obtener 1-[5-({4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,38 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 8

Bajo una atmósfera de argón, a una disolución de 3-etil-3-metilpiperidin-1,3,3-tricarboxilato de 1-terc-butilo (2,35 g) en tetrahidrofurano (28 ml) se le añadió una disolución de borohidruro de litio 3 M/tetrahidrofurano (19,87 ml) a una temperatura interna de -5°C o menos, seguido de agitación durante 30 minutos y luego agitación a 60°C durante 20 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 3,3-bis(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g).

Ejemplo de preparación 9

Se mezclaron 4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (500 mg), tetrahidrofurano (10 ml), ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (560 mg), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (645 mg) y diisopropiletilamina (0,69 ml), seguido de agitación a 145°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó para obtener 1-[5-({4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (704 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 10

Se mezclaron 5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (1,75 g), ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,13 g), hexafluorofosfato de N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi](morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetanaminio (3,1 g), dioxano (20 ml) y diisopropiletilamina (2,43 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-cloro-N-{5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]}pirazin-2-carboxamida (1,71 g).

Ejemplo de preparación 11

Se mezclaron ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (15,0 g) y acetato de etilo (200 ml), y se añadieron cloruro de tionilo (30 ml) y N,N-dimetilformamida (0,28 ml), seguido de agitación a de 55°C a 60°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se realizó una operación de adición de tolueno al residuo y concentración de la mezcla dos veces.

Se mezclaron 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (19,96 g) y ciclopentilmetil éter (200 ml), y a la mezcla se le añadió gota a gota una disolución del residuo obtenido anteriormente en ciclopentilmetil éter (40 ml) a 10°C o menos, y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió agua (600 ml) gota a gota a la misma a 15°C o menos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió por filtración el sólido precipitado, se lavó con metil etil cetona y luego se secó para obtener 5-cloro-N-{4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]}pirazin-2-carboxamida (29 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 12

Se mezclaron ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (895 mg), N,N-dimetilformamida (10 ml), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,34 g) y diisopropiletilamina (1,10 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (1,0 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió hidruro de sodio (154 mg) a lo mismo con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos. Luego, se añadió a lo mismo la mezcla de reacción que se había preparado de antemano, seguido de calentamiento a 80°C y agitación durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Luego, se le añadió a la misma 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (0,72 g), seguido de agitación adicional a la misma temperatura durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y se recogió por filtración el sólido obtenido y se secó para obtener 1-[5-({4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (167 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 13

Se mezclaron 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(3-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-amina (80 mg), ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (64 mg), hexafluorofosfato N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi](morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetanaminio (101 mg), diisopropiletilamina (0,082 ml) y dioxano (1,2 ml), seguido de agitación a 80°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (cloroformo-hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo-hexano). Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo-hexano y se secó para obtener 1-[5-({4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(3-metoxi-3-metilpiperidin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (71 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 14

Se mezclaron 4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (500 mg), N,N-dimetilformamida (10 ml), ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (764 mg), hexafluorofosfato de N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi](morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetanaminio (1,17 g) y diisopropiletilamina (0,94 ml), seguido de agitación a 150°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), y se lavó el residuo obtenido con diisopropil éter y se secó para

obtener 1-[5-({4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (476 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 15

Se mezclaron 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (748 mg), ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (500 mg), N,N-dimetilformamida (10 ml), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,02 g) y diisopropiletilamina (0,93 ml), seguido de agitación a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo), y se lavó el residuo obtenido con diisopropil éter y se secó para obtener 1-[5-({4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (294 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 16

Se mezclaron 4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (5,68 g), piridina (17 ml) y anhídrido acético (7,8 ml), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua, ácido clorhídrico 1 M y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó para obtener N-{4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (6,21 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 17

A 1-[5-({4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (2,0 g) se le añadieron ácido acético (50 ml) y una disolución acuosa de formaldehído al 36% (1,5 ml), seguido de agitación a 100°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió anhídrido acético (0,71 ml), seguido de agitación adicional a la misma temperatura durante 1,5 horas. Luego, se añadió de nuevo a la misma anhídrido acético (0,71 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió etanol, seguido de agitación. Se recogió por filtración el sólido precipitado y se secó para obtener 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,77 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 18

Se mezclaron 1-[5-({4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,87 g), ácido acético (8 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (2,69 ml) y anhídrido acético (3,30 ml), seguido de agitación a 150°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) y se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter, y se secó para obtener 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (705 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 19

A 1-[5-({4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,38 g) se le añadieron ácido acético (35 ml), anhídrido acético (1,2 ml) y una disolución acuosa de formaldehído al 36% (0,98 ml), seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Se disolvió el residuo obtenido en piridina (14 ml), y se añadió anhídrido acético (1,4 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Se agitó el sólido obtenido en un disolvente mixto de acetato de etilo-diisopropil éter, se recogió por filtración y se secó para obtener 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (771 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 20

Se mezclaron 1-[5-({4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,15 g), ácido acético (12,0 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (2,0 ml) y anhídrido acético (2,5 ml), seguido de agitación a 150°C durante 1 hora con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de

reacción a presión reducida, y al residuo se le añadieron piridina (8 ml) y anhídrido acético (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con un disolvente mixto de cloroformo y acetato de etilo y se secó para obtener 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (564 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 21

Se mezclaron 5-cloro-N-{4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}pirazin-2-carboxamida (4,27 g), ácido acético (50 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (4,0 ml) y clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (7,0 g) y se agitó a 90°C durante 1 hora, y luego se añadió a lo mismo dicloroetano (50 ml), seguido de agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y se separaron por filtración los materiales insolubles. Entonces se concentró el filtrado luego a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo). Se lavó el sólido obtenido con hexano y se secó para obtener 5-cloro-N-(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}pirazin-2-carboxamida (954 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 22

Se mezclaron 1-[5-({4-[4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (200 mg), ácido acético (3 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (0,14 ml) y L-(+)-tartrato de (2R)-2-metilpirrolidina (425 mg), seguido de agitación a 110°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[5-({4-[4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato (110 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 23

Se mezclaron 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (2,5 g), clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (690 mg), diisopropiletilamina (1,42 ml) y N,N-dimetilformamida (25 ml), seguido de agitación a 90°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 1-[5-({5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil}-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (2,28 g).

Ejemplo de preparación 24

A una disolución de 1-[5-({5-(acetoximetil)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (160 mg) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se le añadieron clorhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina (64 mg) y diisopropiletilamina (0,18 ml), seguido de agitación a 150°C durante 1 hora con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[5-({4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (117 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 25

A una disolución de (2S)-2-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (650 mg) en etanol (6,5 ml) se le añadió carbono soportado con paladio al 10% (50% húmedo, 150 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora a 1 atm bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separaron por filtración los materiales insolubles, y al filtrado se le añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (2 ml), seguido de concentración a presión reducida. Se secó el residuo durante la noche para obtener clorhidrato de (2S)-2-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidina (438 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 26

A una disolución de (2R)-2-etilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,41 g) en dioxano (25 ml) se le añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (25 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió dietil éter, seguido de agitación. Se recogió por filtración el sólido precipitado y se secó para obtener clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (2,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 27

Se mezclaron N-(5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (3,05 g), etanol (20 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (12 ml), seguido de agitación a 120°C durante 15 minutos con irradiación con microondas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (1,75 g) como sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 28

A una mezcla de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (280 mg), etanol (2,5 ml) y agua (0,84 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (828 mg) y trietilamina (0,55 ml), seguido de agitación a 130°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se evaporó el etanol a presión reducida y al residuo se le añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (113 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 29

Bajo una atmósfera de argón, a una disolución de 3,3-bis(hidroxiometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g) en tetrahidrofurano (18 ml) se le añadió una disolución de n-butil-litio 2,69 M/tetrahidrofurano (1,39 ml) a -5°C o menos, seguido de agitación durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de toluenosulfonilo (0,7 g) en tetrahidrofurano (4,5 ml) a -5°C o menos, seguido de agitación durante 40 minutos. A la mezcla resultante se le añadió una disolución de n-butil-litio 2,69 M/tetrahidrofurano (1,43 ml), seguido de agitación durante 30 minutos, luego se calentó hasta 60°C y se agitó durante 1 hora más. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonato-6-carboxilato de terc-butilo (436 mg).

Ejemplo de preparación 30

A una disolución de (3R)-tetrahidrofurano-3-ol (1,0 g) en N-metilpirrolidona (20 ml) se le añadió una dispersión en aceite al 60% de hidruro de sodio (430 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (2,0 g) en N-metilpirrolidona (10 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1,84 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 31

Se agitó una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (2,0 g), pirrolidina (10 ml), carbonato de potasio (2,0 g) y acetonitrilo (3,0 ml) a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-(pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]etanona (2,5 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 32

A una disolución de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (300 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) se le añadió metóxido de sodio (60 mg), seguido de agitación a 100°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. A la mezcla de reacción se le añadió metóxido de sodio (90 mg), seguido de agitación a 130°C durante 1 hora con irradiación con microondas. Luego se añadió a la misma metóxido de sodio (150 mg), seguido de agitación a 150°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. 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 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (289 mg) como sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 33

Se mezclaron 4-(5-cloro-3-tienil)-1,3-tiazol-2-amina (4,30 g), diclorometano (80 ml) y diisopropiletilamina (4,2 ml) y se le añadieron anhídrido trifluoroacético (4,2 ml) a la misma con enfriamiento con hielo, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo, se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), y se lavó el sólido obtenido con hexano y se secó para obtener N-[4-(5-cloro-3-tienil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,56 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 34

A una disolución de 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (600 mg) en tolueno (3,6 ml) se le añadieron hexano-2,5-diona (0,32 ml) y ácido p-toluenosulfónico (44 mg), seguido de agitación a 170°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (634 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 35

A una disolución de (2-metilpirrolidin-2-il)metanol (300 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,85 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, a la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (396 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 36

A una disolución de clorhidrato de 2-[(2S)-pirrolidin-2-il]propan-2-ol (1,0 g) en dicloroetano (15 ml) se le añadió trietilamina (2,52 ml), seguido de enfriamiento con agua. A la misma se le añadió clorocarbonato de bencilo (1,29 ml), seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se separaron por filtración los materiales insolubles, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2S)-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,01 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 37

Se mezclaron N-[4-(5-cloro-3-tienil)-1,3-tiazol-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,56 g), (2R)-2-metilpirrolidina (3,36 g), ácido acético (60 ml) y una disolución acuosa de formaldehído al 36% (2,75 ml), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezclaron el residuo obtenido, etanol (60 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (15 ml), seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(5-cloro-

3-tienil)-5-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (2,28 g).

Ejemplo de preparación 38

- 5 Se mezclaron 1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,0 g), N,N-dimetilformamida (36 ml) y agua (3,6 ml), y se le añadieron cloro(difluoro)acetato de sodio (5,76 g) y carbonato de cesio (7,2 g) a la misma, seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, 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-[4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,80 g) como una sustancia oleosa.
- 10 Se mezclaron 1-[4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,80 g) y tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (5,66 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se separaron por filtración los materiales insolubles precipitados y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezclaron el residuo y etanol (50 ml), y se añadió tiourea (1,47 g) al mismo seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron a la misma agua (30 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (30 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadió diisopropil éter, se concentró la mezcla a presión reducida, y luego se le añadieron a la misma diisopropil éter y hexano. Se recogió por filtración el sólido resultante y se secó para obtener 4-[4-(difluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (3,48 g) como un sólido.
- 15
- 20

Ejemplo de preparación 39

- 25 Se mezclaron 3-bromo-5-(trifluorometoxi) fenol (4,84 g), N,N-dimetilformamida (50 ml), carbonato de potasio (3,12 g) y yoduro de metilo (2,35 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benceno (4,61 g) como una sustancia oleosa.
- 30

Ejemplo de preparación 40

- 35 A una mezcla de (2S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g), Proton Sponge (marca registrada) (2,44 g) y diclorometano (15 ml) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,77 g) con enfriamiento con hielo, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante la noche. Se separaron por filtración los materiales insolubles, y al filtrado se le añadieron agua y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido de extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se separaron por filtración los materiales insolubles. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2S)-2-(2-metoxipropan-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (664 mg) como una sustancia oleosa.
- 40

Ejemplo de preparación 41

- 45 A una disolución de diisopropilamina (5,05 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una disolución de n-butil-litio 2,66 M/hexano (12,86 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón, seguido de agitación durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (4,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 10 minutos, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de yoduro de metilo (1,455 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos, y se calentó la mezcla obtenida hasta 0°C durante 1 hora, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, luego calentamiento adicional hasta temperatura ambiente y agitación durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (3,29 g) como una sustancia oleosa.
- 50
- 55

Ejemplo de preparación 42

- 60 Bajo una atmósfera de argón, se enfrió con agua una mezcla de una dispersión en aceite al 55% de hidruro de sodio (126 mg) y tetrahidrofurano (3 ml), y se le añadió a la misma una disolución de 3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (442 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego agitación a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió yoduro de metilo (0,3 ml) a la misma, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción
- 65

con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(metoximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (414 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 43

Se mezclaron N-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida (2,84 g), ácido acético (20 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (3,6 ml) y anhídrido acético (4,40 ml), seguido de agitación a 170°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó el sólido obtenido con metanol y se secó para obtener un sólido blanco. Se mezclaron el sólido obtenido, N-metilpirrolidona (20 ml), (2R)-2-metilpirrolidina (608 mg) y diisopropiletilamina (2,45 ml), seguido de agitación a 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (1,38 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 44

Se mezclaron 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (3,0 g), amino(tio)acetato de etilo (2,10 g) y etanol (45 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), y se añadió agua (50 ml) al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (2,19 g) como una sustancia oleosa. A una disolución de 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (2,07 g) en etanol (50 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (30 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se le añadieron a la misma ácido clorhídrico 1 M (30 ml) y agua (100 ml), seguido de extracción con un disolvente mixto de cloroformo-isopropanol. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un sólido. Al sólido obtenido se le añadió hexano, se retiró por decantación el disolvente y se secó el sólido para obtener ácido 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxílico (832 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 45

Al ácido 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-carboxílico (790 mg) se le añadieron cloruro de tionilo (4,0 ml), diclorometano (6 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota), seguido de agitación a 40°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos veces y luego se secó a presión reducida. A una mezcla de cloruro de magnesio (382 mg) y tolueno (12 ml) se le añadieron malonato de dimetilo (0,55 ml) y trietilamina (1,3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución del residuo obtenido previamente en tolueno (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente ácido clorhídrico 6 M (5 ml), y luego se añadió agua (30 ml) a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en dimetildisulfóxido (4 ml) y agua (0,4 ml), seguido de agitación a 160°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua (30 ml) a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]etanona (498 mg) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 46

A una disolución de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (17 g), trietilamina (17,66 ml) y 1-metil-1H-imidazol (10,05 ml) en diclorometano (255 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (17,71 g) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2S)-2-([(4-metilfenil)sulfonil]oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de

terc-butilo (29,51 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 47

A una mezcla de yoduro de cobre (I) (9,4 g) y dietil éter (180 ml) se le añadió gota a gota una disolución de metil-litio aproximadamente 1 M/dietil éter (100 ml) a una temperatura interna de 0°C a 5°C durante 30 minutos, seguido de agitación durante 15 minutos después de la adición gota a gota. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de (2S)-2-((4-metilfenil)sulfonyl)metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g) en diclorometano (30 ml), y se mantuvo la disolución a una temperatura interna de 5°C o menos y se añadió gota a gota durante 20 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2R)-2-etilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,52 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 48

Bajo una atmósfera de argón, a una disolución de diisopropilamina (10,09 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió una disolución de n-butil-litio 2,69 M/hexano (25,43 ml) a -78°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos, luego calentamiento hasta -20°C y agitación durante 30 minutos. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-etilo (8,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a lo largo de 20 minutos, seguido de calentamiento hasta -20°C y de agitación durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla obtenida hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de clorocarbonato de metilo (5,98 ml) en tetrahidrofurano (16 ml) durante 15 minutos, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y luego agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener piperidin-1,3,3-tricarboxilato de 1-terc-butilo, 3-etilo y 3-metilo (5,63 g) como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 92

A una mezcla de 5-cloro-N-{4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}pirazin-2-carboxamida (29 g) y N-metilpirrolidona (150 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (18 ml) y piperidin-4-carboxilato de etilo (14 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción y se añadió agua a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración el sólido y se secó para obtener 1-[5-({4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (36,85 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 209

Se agitó una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (3,75 g) y dimetilamina (disolución en tetrahidrofurano 2 M, 22,3 ml) a 110°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. 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). Al compuesto obtenido se le añadió dimetilamina (disolución en tetrahidrofurano 2 M, 15 ml), seguido de agitación a 130°C durante 1 hora con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)fenil]etanona (2,89 g).

De manera similar a los métodos de los Ejemplos de preparación 1 a 48, 92 y 209, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de preparación 49 a 91, 93 a 208 y 210 a 212 en las siguientes Tablas. Las estructuras, los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las Tablas 4 a 36.

Ejemplo 1

A una disolución de 1-{5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil}-4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il}piperidin-4-carboxilato de etilo (159 mg) en dioxano (2 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml), seguido de agitación a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con cloroformo y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener un sólido amarillo pálido.

Se disolvió el sólido obtenido en dioxano (2 ml), se le añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (0,25 ml), y se agitó el sólido precipitado en acetonitrilo, luego se recogió por filtración y se secó para obtener

diclorhidrato de ácido 1-[5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil)-4-[4-propoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (132 mg) como un sólido.

Ejemplo 2

Se mezclaron 1-[5-[(5-(acetoximetil)-4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (100 mg), N,N-dimetilformamida (2 ml), clorhidrato de (2R)-2-metilpiperidina (45 mg) y diisopropiletilamina (0,115 ml) se mezclaron, seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla obtenida con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo). Se mezcló el residuo obtenido con etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y se añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,83 ml), seguido de agitación a 50°C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron a la misma ácido clorhídrico 1 M (0,83 ml) y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezcló el residuo con acetato de etilo y se añadió al mismo una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,3 ml), seguido de concentración a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo y se secó para obtener diclorhidrato de ácido 1-[5-[(4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (56 mg) como un sólido.

Ejemplo 3

Se mezclaron 5-cloro-N-(5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (170 mg), N-metilpirrolidona (3 ml), 4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (120 mg) y diisopropiletilamina (0,23 ml), seguido de agitación a 70°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

Se mezcló el residuo obtenido con etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y se le añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,7 ml), seguido de agitación a 50°C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,7 ml) y agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se mezcló el residuo con acetato de etilo, y se añadió al mismo una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,5 ml), seguido de concentración a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo y se secó para obtener diclorhidrato de ácido 4-fluoro-1-[5-[(5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (116 mg) como un sólido.

Ejemplo 4

Se mezclaron 1-(5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (26,27 g), ácido acético (545 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (16,98 ml) y L-(+)-tartrato de (2R)-2-metilpirrolidina (51,71 g), seguido de agitación a 110°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y se diluyó el residuo con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo).

Se mezcló el residuo obtenido con etanol (450 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (150 ml), seguido de agitación a 70°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se le añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 1 M (150 ml). Se recogió por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida. Se mezcló el sólido obtenido con acetato de etilo, y se añadió una cantidad en exceso de una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración el sólido y se secó para obtener diclorhidrato de ácido 1-(5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (23 g) como un sólido.

Ejemplo 5

Se mezclaron 4-(5-cloro-3-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-amina (300 mg) y diclorometano (6 ml) y se añadieron a lo mismo ácido 5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (347 mg), clorhidrato de

N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (240 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (35 mg), seguido de agitación a 40°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo). Se mezcló el residuo obtenido con etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió a la misma agua y ácido clorhídrico 1 M (3 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter. Se mezcló el sólido obtenido con acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (1 ml) al mismo, seguido de concentración a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo y se secó para obtener diclorhidrato de ácido 1-[5-[[4-{5-cloro-3-tienil}-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (143 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

Se mezclaron 1-[5-[[4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,45 g), ácido acético (10 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (1,50 ml) y anhídrido acético (1,8 ml), seguido de agitación a 170°C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Se mezcló el residuo obtenido con N,N-dimetilformamida (15 ml), clorhidrato de N-(2-metoxietil)-2-metilpropano-1-amina (685 mg) y diisopropiletilamina (1,4 ml), seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter. Se mezcló el sólido obtenido con etanol (5 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,8 ml), seguido de agitación a 60°C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió agua y ácido clorhídrico 1 M (2,8 ml) a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter y se secó para obtener ácido 1-[5-[[5-[[isobutil(2-metoxietil)amino]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (224 mg) como un sólido.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

A una disolución de 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano-6-carboxilato de terc-butilo (110 mg) en diclorometano (1,1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y de agitación durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener un trifluoroacetato de 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano. Se usó el trifluoroacetato de 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de 1-[5-[[5-(acetoximetil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (118 mg) en N,N-dimetilformamida (2,4 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,33 ml) y el trifluoroacetato de 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano sintetizado anteriormente, seguido de agitación a 100°C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadió agua. Se recogió por filtración el sólido resultante, se secó y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano-acetato de etilo). A una disolución del residuo obtenido (66 mg) en etanol (2 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,29 ml), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se añadieron a la misma agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y cloroformo, y se separó la fase orgánica usando un separador de fases (International Sorbent Technology), y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y se lavó el sólido obtenido con etanol y se secó para obtener ácido 1-[5-[[4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-(2-oxa-6-azaespiro[3,5]non-6-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (52 mg) como un sólido.

Ejemplo 8

A una mezcla de 1-[5-[[5-[[[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (21,6 g) y etanol (216 ml) se le añadió una disolución acuosa

de hidróxido de sodio 1 M (74 ml), seguido de agitación a de 50°C a 55°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió además una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (36 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (6,5 ml) a la misma temperatura, y se ajustó el pH de la mezcla a de 5 a 6. Se añadió agua (106 ml) a la misma, seguido de agitación a 55°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se recogió por filtración el sólido.

Se mezclaron el sólido obtenido y etanol (80 ml) y se disolvieron con calentamiento a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió por filtración el sólido precipitado y se añadió de nuevo etanol (80 ml) al mismo, seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora y luego enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se recogió por filtración el sólido precipitado y se secó para obtener ácido 1-{5-[[5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (12,78 g) como cristales.

Los cristales obtenidos en el ejemplo 8 tenían picos alrededor de 2 θ (°) de 5,0, 7,1, 10,0, 11,0, 11,8, 12,0, 15,6, 17,1, 20,4, 23,1, 24,9 y 26,8 en difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 103 (Ejemplo de referencia)

A una mezcla de 1-{5-[(5-acetoximetil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (110 mg) y N,N-dimetilformamida (2,2 ml) Se le añadieron clorhidrato de (3-metilpiperidin-3-il)metanol (65 mg) y diisopropiletilamina (0,16 ml), seguido de agitación a 100°C durante 1,5 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). Se mezcló el compuesto obtenido con etanol (1,8 ml) y se añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,35 ml), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua y cloroformo, y se separó la fase orgánica usando un separador de fases (International Sorbent Technology) y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con etanol/diisopropil éter, se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 1-{5-[(5-[(3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il]metil)-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (36 mg).

Ejemplo 107 (Ejemplo de referencia)

Se agitó una mezcla de 1-{5-[(5-(acetoximetil)-4-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (300 mg), clorhidrato de (2R)-2-propilpirrolidina (150 mg), diisopropiletilamina (0,40 ml) y N,N-dimetilformamida (5,0 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener un sólido (200 mg). Se mezcló el compuesto obtenido con tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml), y se añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ODS (acetonitrilo-agua). Se mezcló el sólido obtenido con hexano (20 ml), y se recogió por filtración el sólido y se secó para obtener 1-{5-[(4-[4-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-propilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de sodio (190 mg).

Ejemplo 141

Se mezclaron 1-{5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (200 mg), ácido acético (4 ml), una disolución acuosa de formaldehído al 36% (0,113 ml) y 2-etilpirrolidina (208 mg), seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Se mezclaron el compuesto obtenido y etanol (4 ml), y se añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,10 ml), seguido de agitación a 50°C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió agua y ácido clorhídrico 1 M (2,10 ml) a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter, se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 1-{5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2-etilpirrolidin-1-il]metil)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxílico (129 mg).

Ejemplo 206

A una mezcla de 1-{5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-

il)piperidin-4-carboxilato de etilo (695 mg), etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,29 ml), seguido de concentración a presión reducida y luego adición de agua (5 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche, y se recogió por filtración el sólido precipitado. Se mezclaron el sólido obtenido y etanol (4 ml), seguido de agitación a 80°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 18 horas. Se recogió por filtración el sólido y se secó para obtener cristales de ácido 1-(5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-[[[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico (567 mg).

Los cristales obtenidos en el ejemplo 206 tenían picos alrededor de 2 θ (°) de 4,8, 6,6, 9,1, 10,3, 13,3, 14,5, 15,7, 17,2, 18,3, 19,0, 24,7 y 26,0 en difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 207

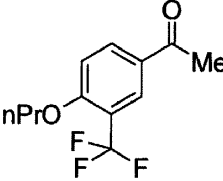
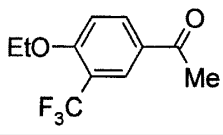
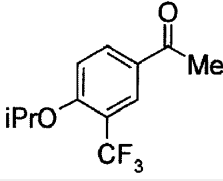
A una mezcla de 1-{5-[[4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (987 mg) y etanol (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido acético (0,29 ml) y agua. Se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche, y se recogió por filtración el sólido precipitado. Se mezclaron el sólido obtenido y etanol (4 ml), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se recogió por filtración el sólido precipitado para obtener cristales de ácido 1-{5-[[4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico (275 mg).

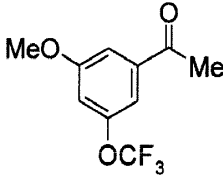
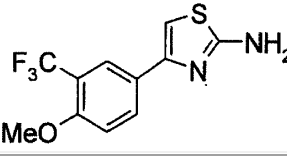
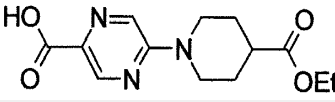
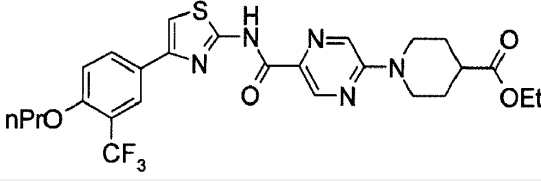
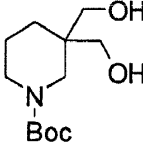
Los cristales obtenidos en el ejemplo 207 tenían picos alrededor de 2 θ (°) de 4,7, 7,5, 9,6, 10,4, 13,7, 16,9, 17,1, 18,0, 18,3, 19,2, 20,1 y 25,9 en difracción de rayos X de polvo.

De manera similar a los métodos de los Ejemplos 1 a 8, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 9 a 205 en las tablas a continuación. Para los compuestos de los Ejemplos, las estructuras se muestran en las Tablas 37 a 81, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 82 a 97.

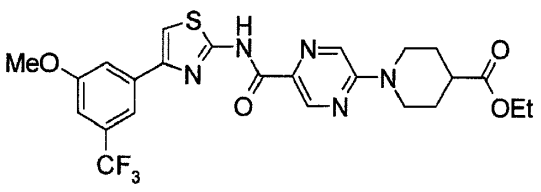
Además, las estructuras de otros compuestos se muestran en las Tablas 98 a 113. Estos pueden prepararse fácilmente mediante la preparación de los métodos descritos en los Ejemplos de preparación y los Ejemplos anteriores, los métodos evidentes para los expertos en la técnica o métodos modificados de los mismos.

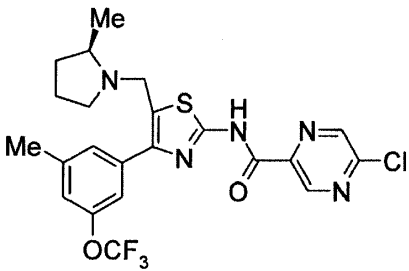
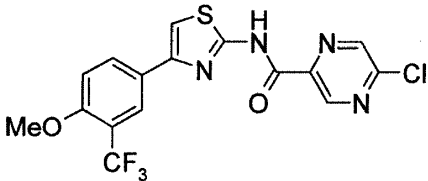
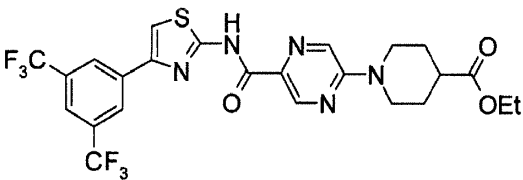
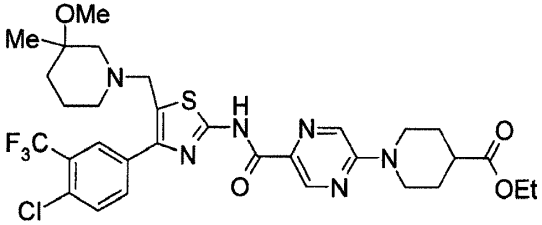
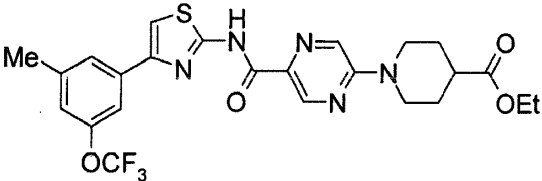
[Tabla 4]

EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
1	1		ESI+: 247
2	2		ESI+: 233
3	3		ESI+: 247
4	4		ESI+: 235

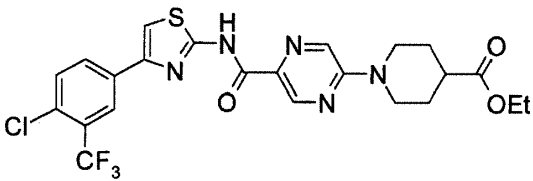
EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
			
5	5		ESI+: 275
6	6		ESI-: 278
7	7		ESI+: 564
8	8		ESI+: 246

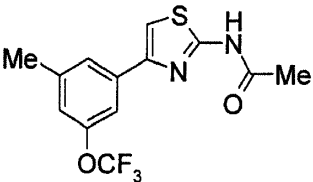
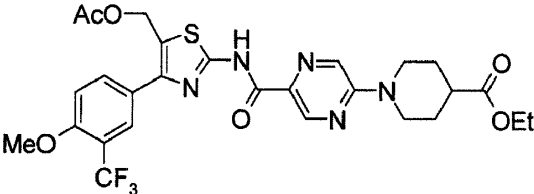
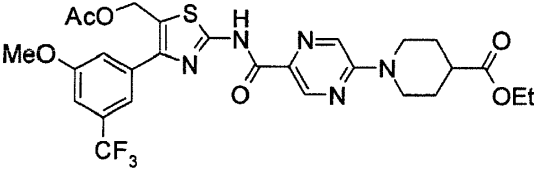
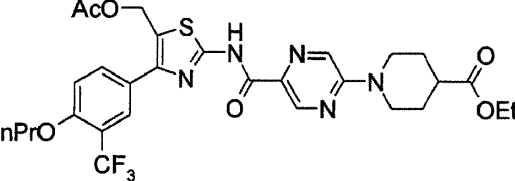
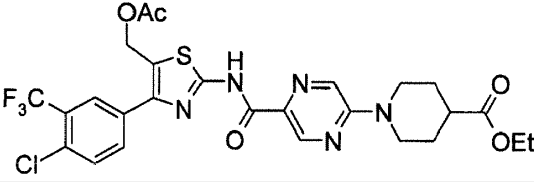
[Tabla 5]

EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
9	9		ESI+: 536
10	10		ESI+: 512

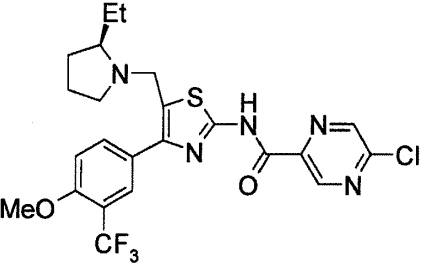
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
11	11		ESI+: 415
12	12		ESI+: 574
13	13		ESI+: 681
14	14		ESI+: 536

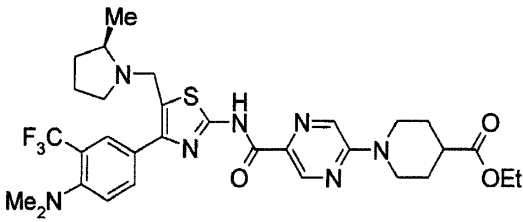
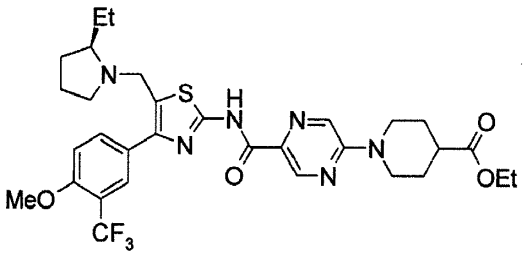
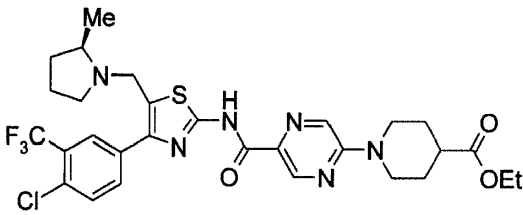
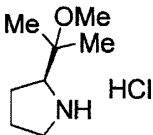
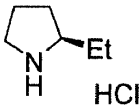
[Tabla 6]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
15	15		ESI+: 540
16	16		ESI+: 317

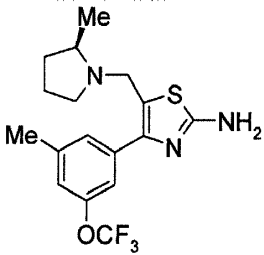
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
17	17		ESI+: 608
18	18		ESI+: 608
19	19		ESI+: 636
20	20		ESI+: 612, 614

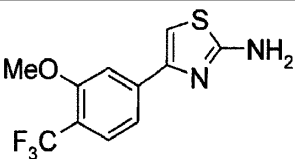
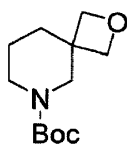
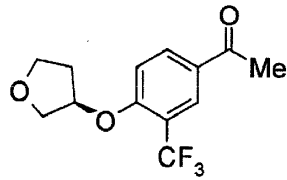
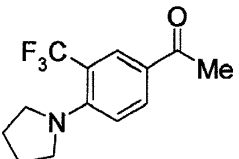
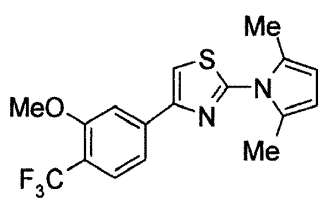
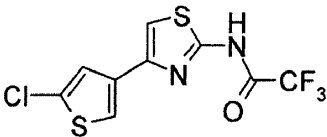
[Tabla 7]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
21	21		ESI+: 526
22	22		ESI+: 646

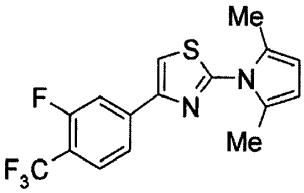
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
23	23		ESI+: 647
24	24		ESI+: 637, 639
25	25		ESI+: 144
26	26		ESI+: 100

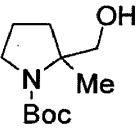
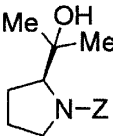
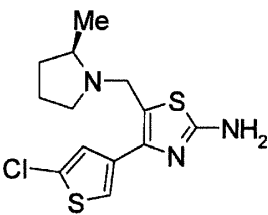
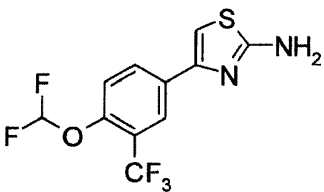
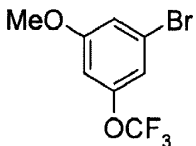
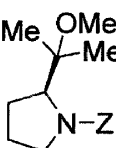
[Tabla 8]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
27	27		ESI+: 372
28	28		ESI+: 275

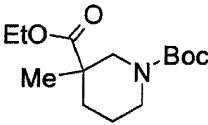
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
29	29		ESI+: 228
30	30		El: 274
31	31		ESI+: 258
32	32		ESI+: 353
33	33		ESI+: 313

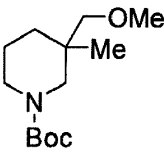
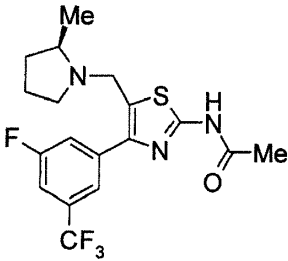
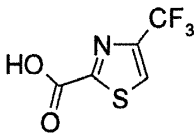
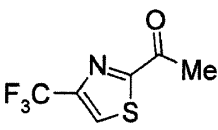
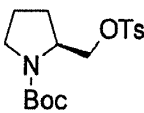
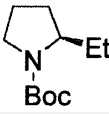
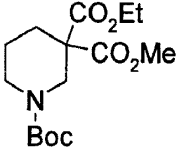
[Tabla 9]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
34	34		ESI+: 341
35	35		ESI+: 216

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
36	36		ESI+: 264
37	37		ESI+: 314
38	38		ESI-: 309
39	39		RMN-DMSO-d6: 3,82 (3H, s), 6,97-7,00 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m)
40	40		ESI+: 278

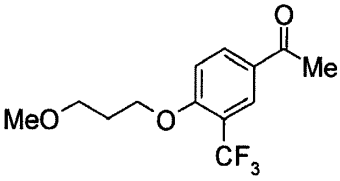
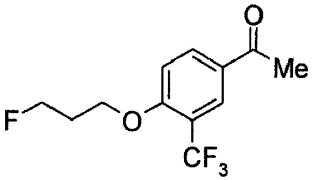
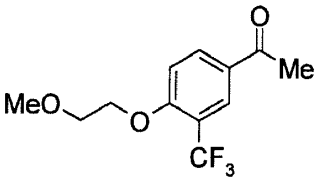
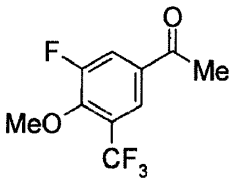
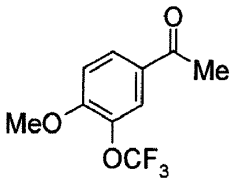
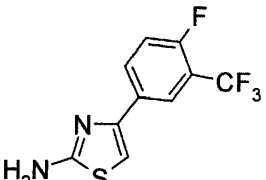
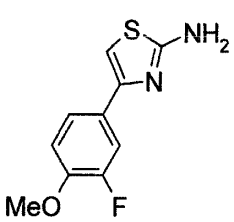
[Tabla 10]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
41	41		ESI+: 272
42	42		ESI+: 244

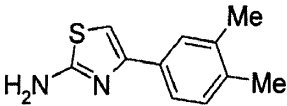
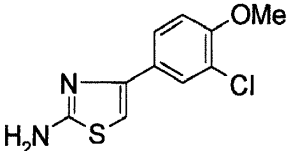
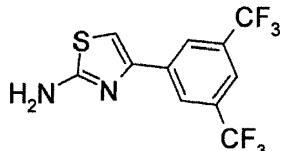
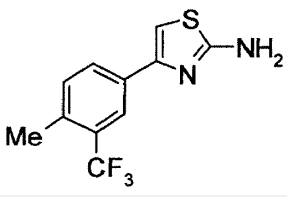
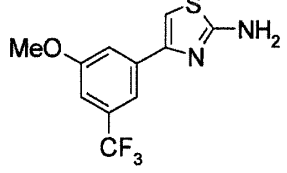
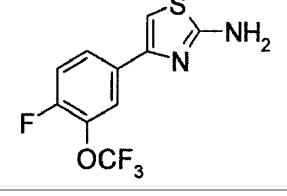
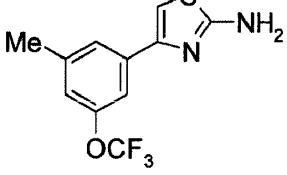
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
43	43		ESI+: 402
44	44		ESI-: 196
45	45		El: 195
46	46		ESI+: 378 [M+Na]⁺
47	47		ESI+: 200
48	48		ESI+: 316

[Tabla 11]

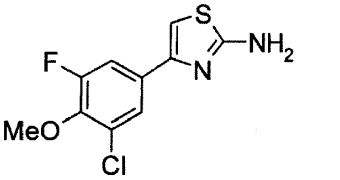
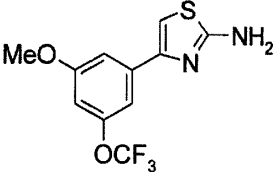
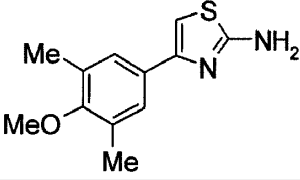
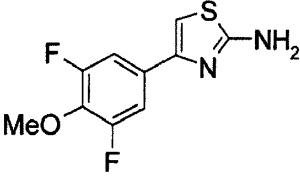
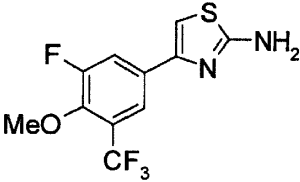
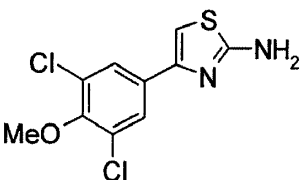
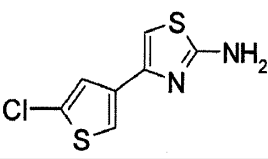
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
49	1		ESI+: 277

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
50	3		ESI+: 265
51	3		ESI+: 263
52	4		ESI+: 237
53	4		ESI+: 235
54	5		ESI+: 263
55	5		ESI+: 225

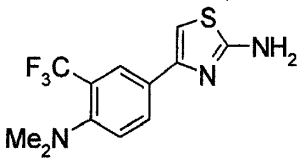
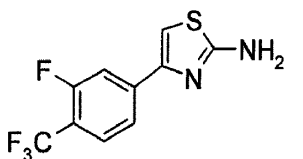
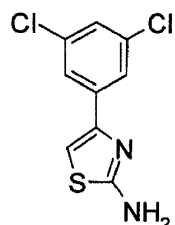
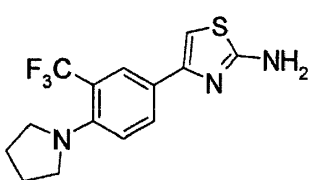
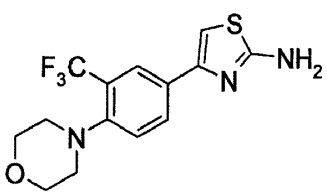
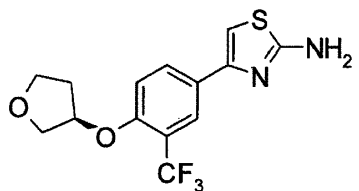
[Tabla 12]

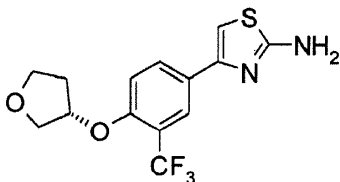
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
56	5		ESI+: 205
57	5		ESI+: 241
58	5		ESI+: 313
59	5		ESI+: 259
60	5		ESI+: 275
61	5		ESI+: 279
62	5		ESI+: 275

[Tabla 13]

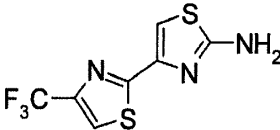
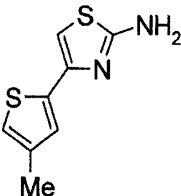
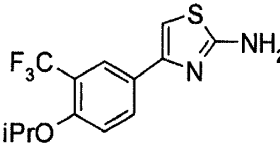
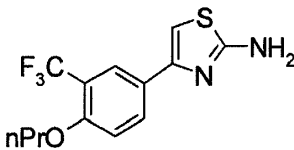
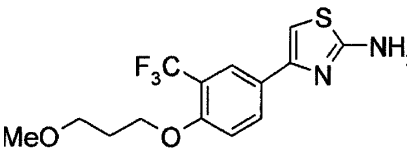
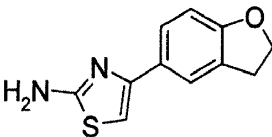
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
63	5		ESI+: 259
64	5		ESI+: 291
65	5		ESI+: 235
66	5		ESI+: 243
67	5		ESI+: 293
68	5		ESI+: 275
69	5		ESI+: 217

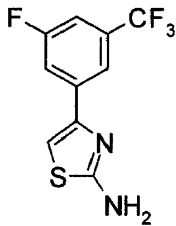
[Tabla 14]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
70	5		ESI+: 288
71	5		ESI+: 263
72	5		ESI+: 245, 247
73	5		ESI+: 314
74	5		ESI+: 330
75	5		ESI+: 331
76	5		ESI+: 331

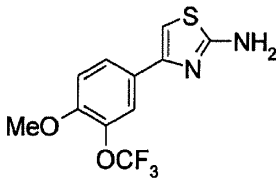
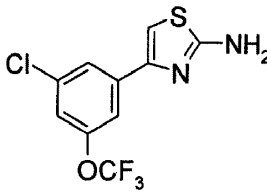
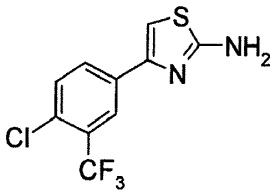
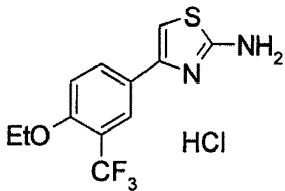
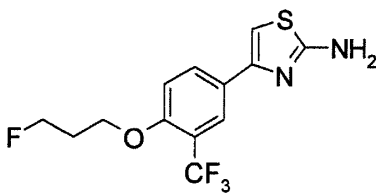
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			

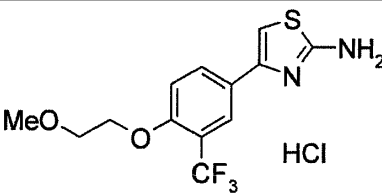
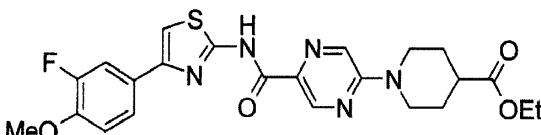
[Tabla 15]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
77	5		ESI+: 252
78	5		ESI+: 197
79	5		ESI+: 303
80	5		ESI+: 303
81	5		ESI+: 333
82	5		ESI+: 219
83	5		ESI+: 263

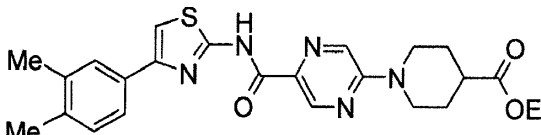
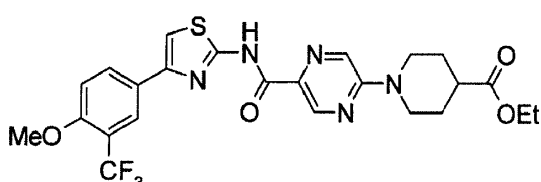
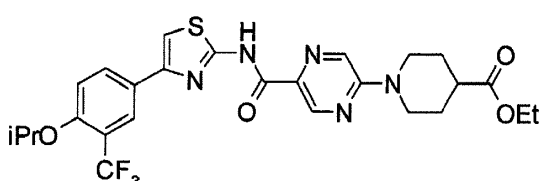
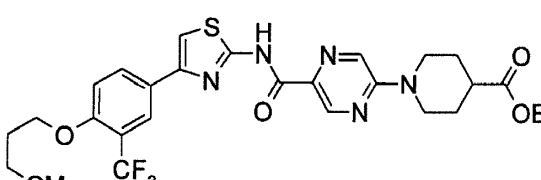
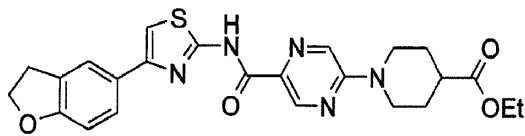
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			

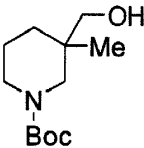
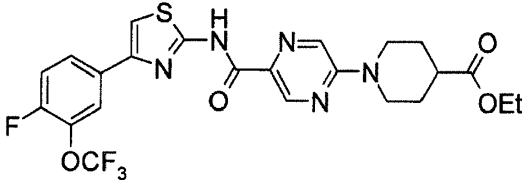
[Tabla 16]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
84	5		ESI+: 291
85	5		ESI+: 295
86	5		ESI+: 279, 281
87	5	 HCl	ESI+: 289
88	5		ESI+: 321
89	5		ESI+: 319

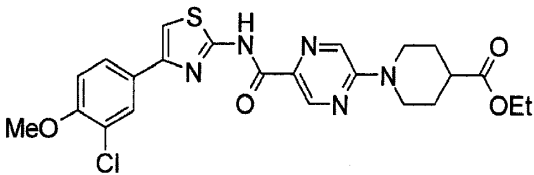
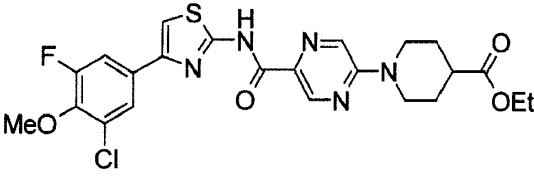
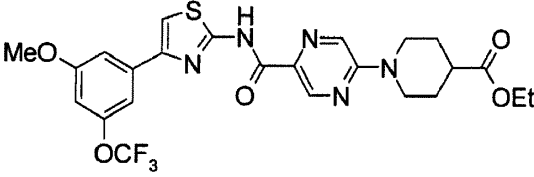
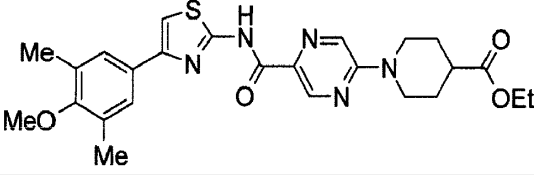
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
90	7		ESI+: 486

[Tabla 17]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
91	7		ESI+: 466
92	92		ESI+: 536
93	7		ESI+: 564
94	7		ESI+: 594
95	7		ESI+: 480
96	8		ESI+: 230

EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
			
97	9		ESI+: 540

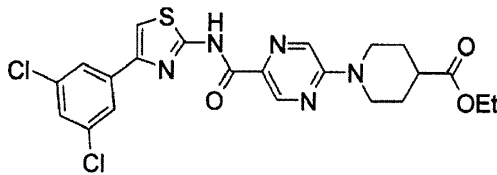
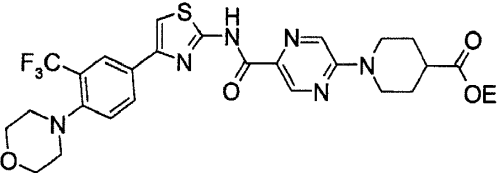
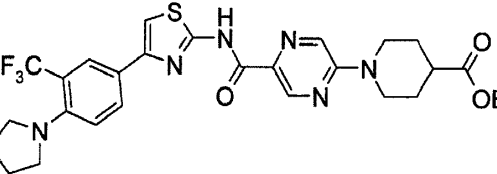
[Tabla 18]

EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
98	9		ESI+: 502
99	9		ESI+: 520
100	9		ESI+: 552
101	9		ESI+: 496
102	9		ESI+: 572

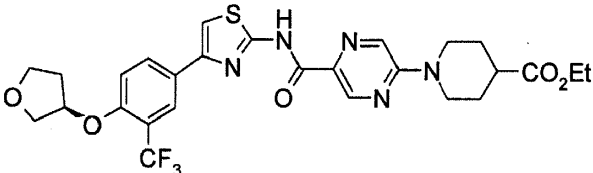
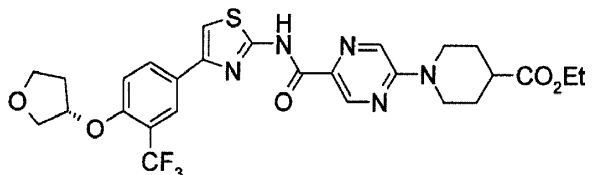
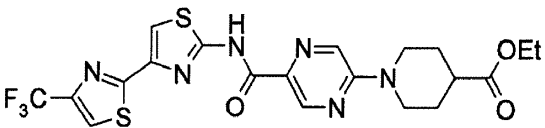
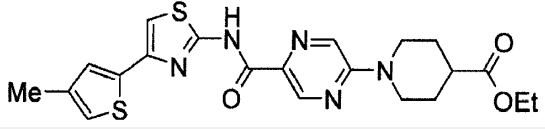
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
103	9		ESI+: 504
104	9		ESI+: 554

[Tabla 19]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
105	9		ESI+: 536
106	9		ESI+: 549
107	9		ESI+: 524
108	9		ESI+: 536
109	9		ESI+: 506, 508

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
110	9		ESI+: 591
111	9		ESI+: 575

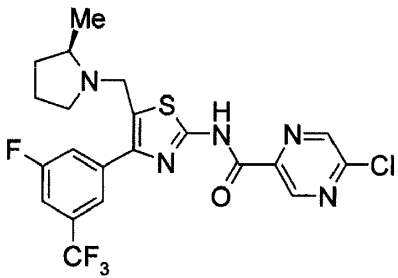
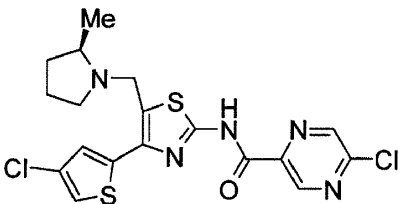
[Tabla 20]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
112	9		ESI+: 592
113	9		ESI+: 592
114	9		ESI+: 513
115	9		ESI+: 458
116	9		ESI+: 552

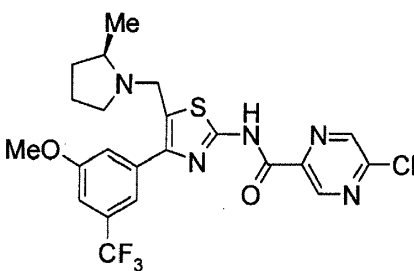
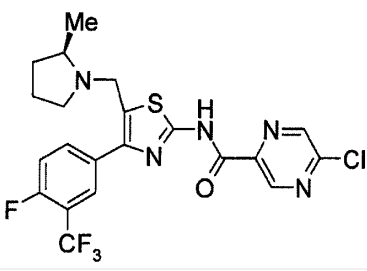
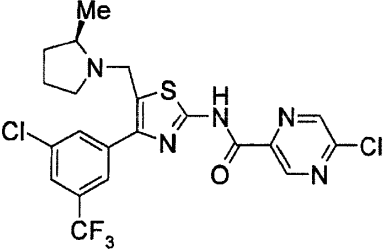
EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
117	9		ESI+: 478, 480
118	9		ESI+: 524

[Tabla 21]

EjP.	SinP.	Estr.	DATOS
119	9		ESI+: 550
120	9		ESI+: 582
121	9		ESI+: 580
122	10		ESI+: 500

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
123	10		ESI+: 454

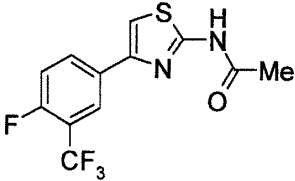
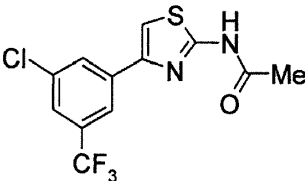
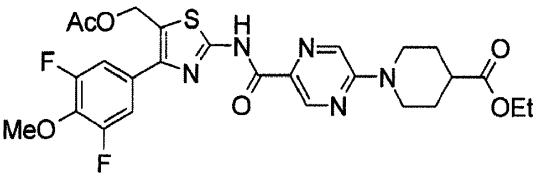
[Tabla 22]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
124	10		ESI+: 512
125	10		ESI+: 500
126	10		ESI+: 516, 518
127	14		ESI+: 524

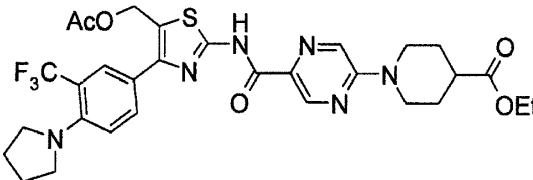
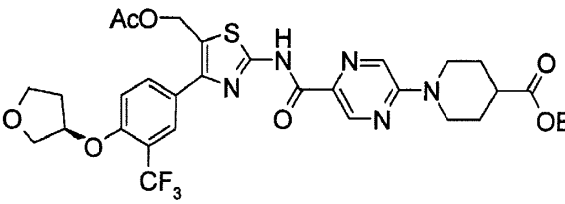
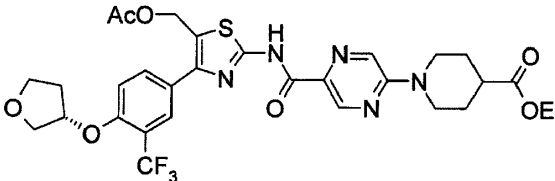
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
128	15		ESI+: 556

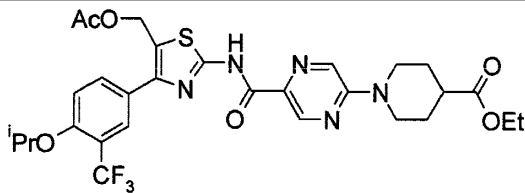
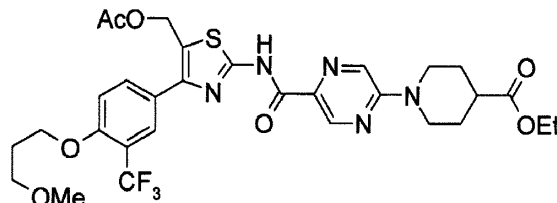
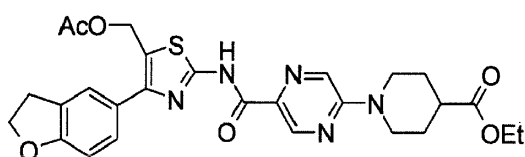
[Tabla 23]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
129	15		ESI+: 520
130	16		ESI+: 305
131	16		ESI+: 259
132	16		ESI+: 317
133	16		ESI+: 305

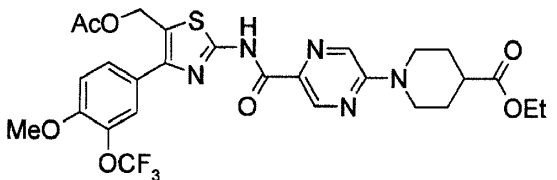
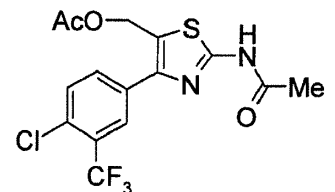
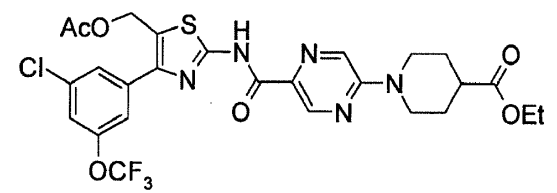
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
134	16		ESI+: 321
135	17		ESI+: 576

[Tabla 24]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
136	17		ESI+: 647
137	17		ESI+: 664
138	17		ESI+: 664
139	17		ESI+: 636

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
140	17		ESI+: 666
141	17		ESI+: 552

[Tabla 25]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
142	17		ESI+: 624
143	18		ESI+: 393
144	18		ESI+: 628
145	18		ESI+: 612

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
146	18		ESI+: 608
147	18		ESI+: 574

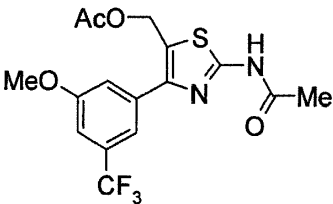
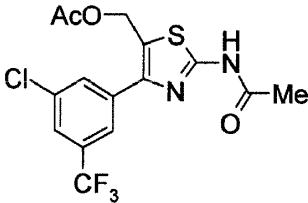
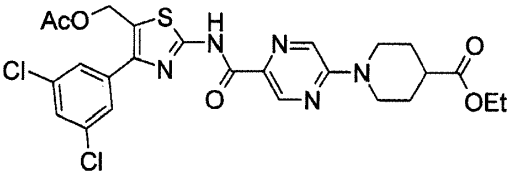
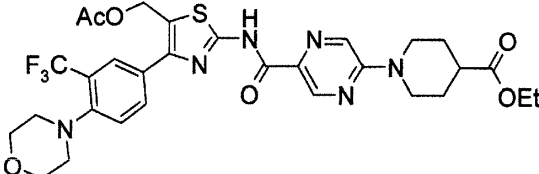
[Tabla 26]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
148	18		ESI+: 592
149	18		ESI+: 624
150	18		APCI/ESI+: 568
151	18		ESI+: 644

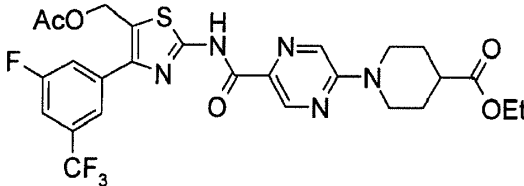
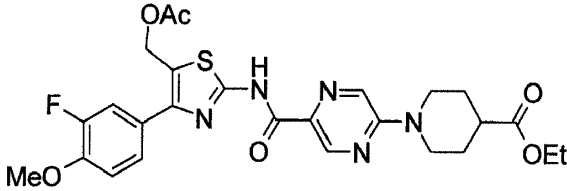
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
152	18		ESI+: 626
153	18		ESI+: 608
154	18		ESI+: 608

[Tabla 27]

EjP.	SínP.		DATOS
155	18	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(C)c(OC(F)(F)F)cc2)c(s1)COC(=O)C</chem>	ESI+: 389
156	18	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(Cl)ccs2)c(s1)COC(=O)C</chem>	ESI+: 331
157	18		ESI+: 389

EjP.	SínP.		DATOS
			
158	18		ESI+: 393, 395
159	18		ESI+: 578, 580
160	18		ESI+: 663

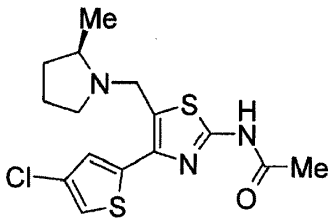
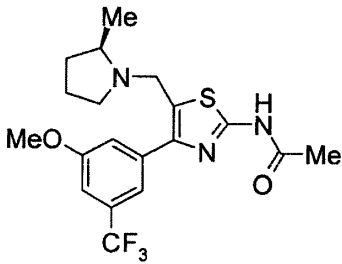
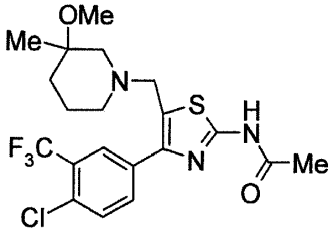
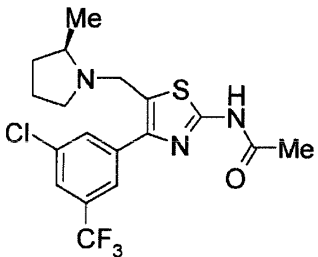
[Tabla 28]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
161	18		ESI+: 596
162	19		APCI/ESI+: 558
163	19		ESI+: 538

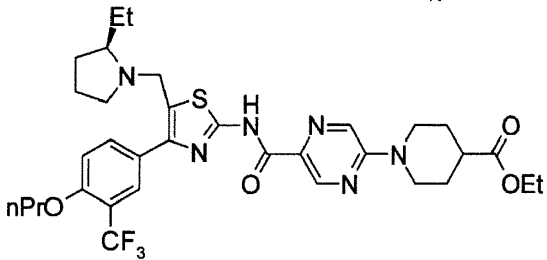
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
164	20		ESI+: 596
165	22		ESI+: 621
166	22		ESI+: 633

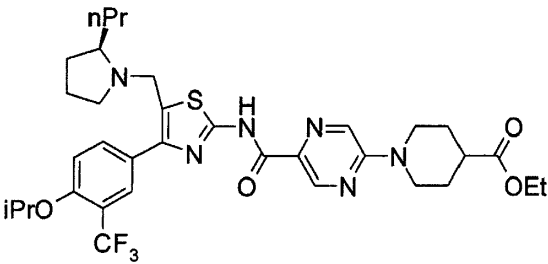
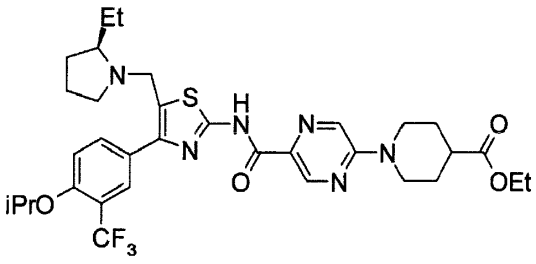
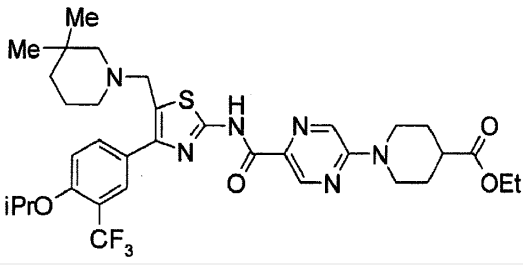
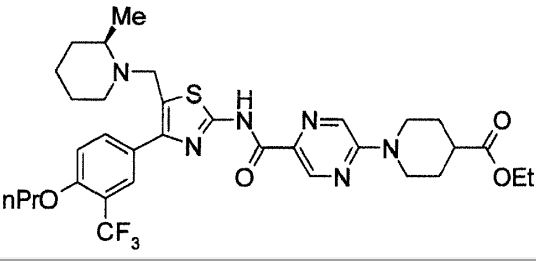
[Tabla 29]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
167	23		ESI+: 414
168	23		ESI+: 356

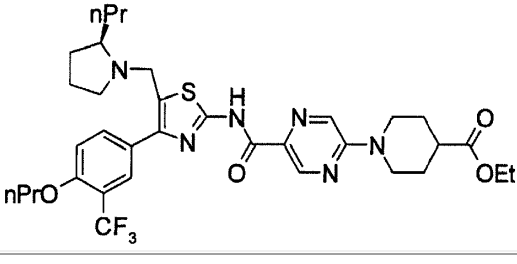
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
169	23		ESI+: 414
170	23		ESI+: 462
171	23		ESI+: 418, 420

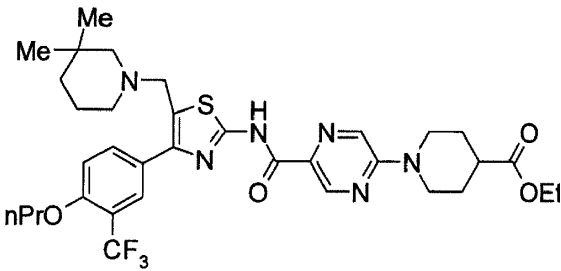
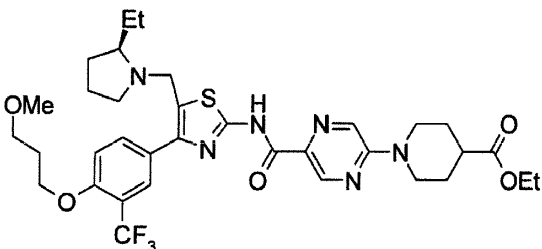
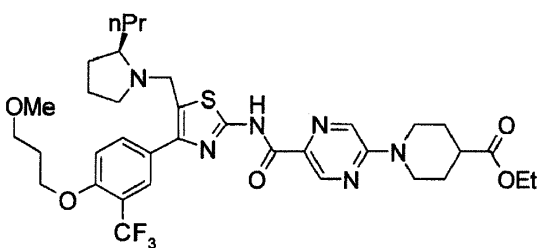
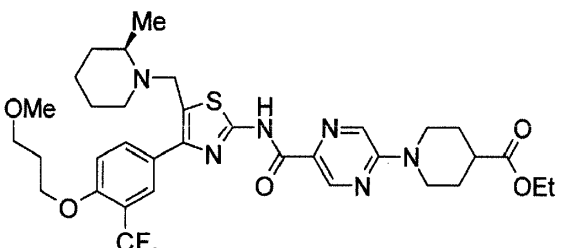
[Tabla 30]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
172	23		ESI+: 675
173	23		ESI+: 689

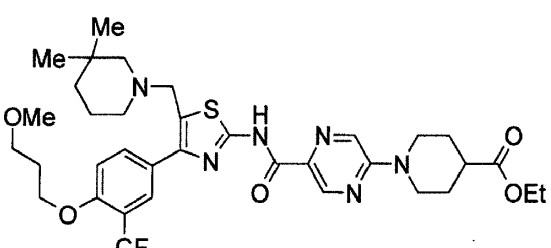
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
174	23		ESI+: 675
175	23		ESI+: 689
176	23		ESI+: 675

[Tabla 31]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
177	23		ESI+: 689
178	23		ESI+: 689

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
179	23		ESI+: 705
180	23		ESI+: 719
181	23		ESI+: 705

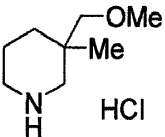
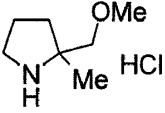
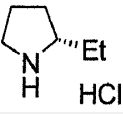
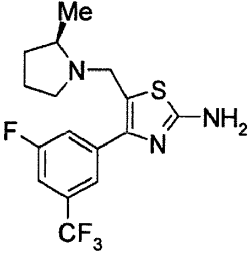
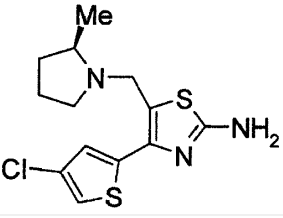
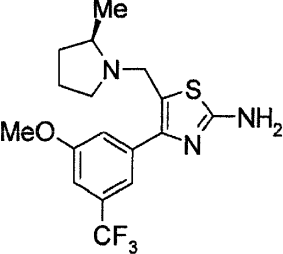
[Tabla 32]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
182	23		ESI+: 719
183	23		ESI+: 591

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
184	23		ESI+: 605
185	23		ESI+: 647
186	24		ESI+: 669, 671
187	24		ESI+: 677

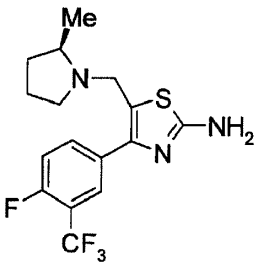
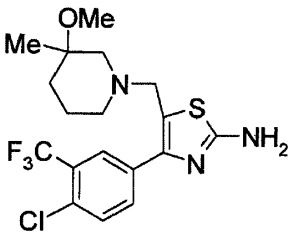
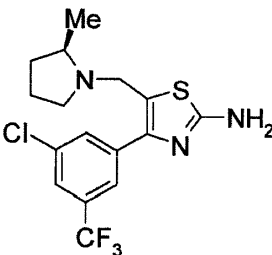
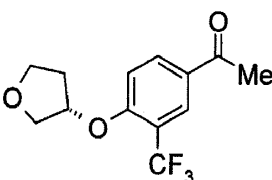
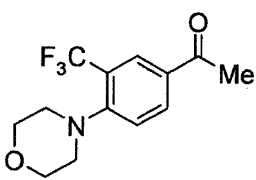
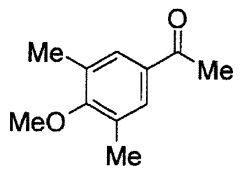
[Tabla 33]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
188	26		ESI+: 130
189	26		ESI+: 144

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
190	26		ESI+: 130
191	26		ESI+: 100
192	27		ESI+: 360
193	27		ESI-: 312
194	27		ESI+: 372

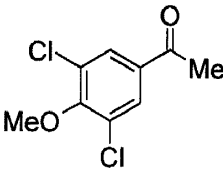
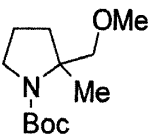
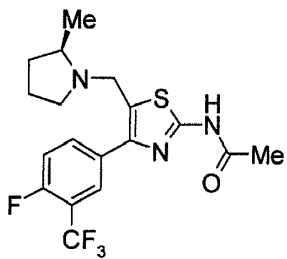
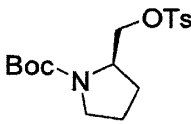
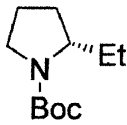
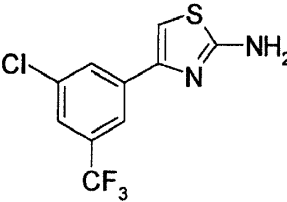
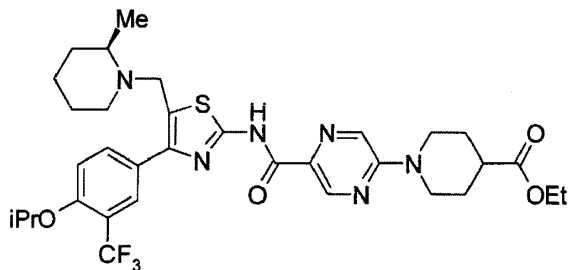
[Tabla 34]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
195	27		ESI+: 360

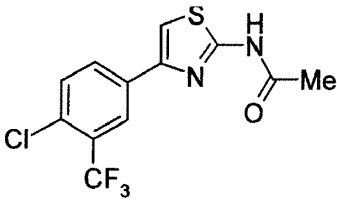
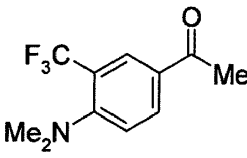
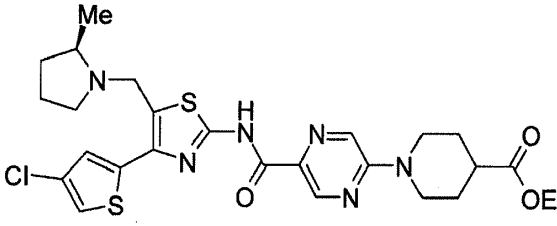
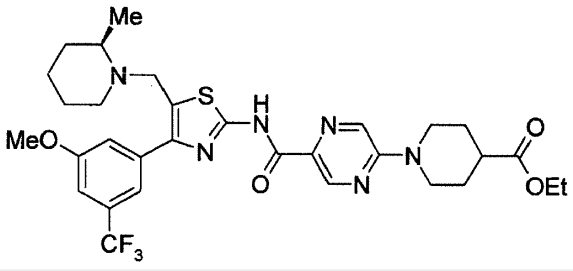
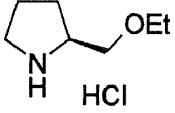
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
			
196	27		ESI+: 420
197	27		ESI+: 376, 378
198	30		EI: 274
199	31		ESI+: 274
200	39		ESI+: 179

[Tabla 35]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
------	-------	-------	-------

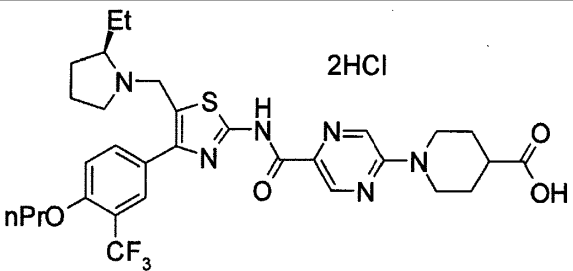
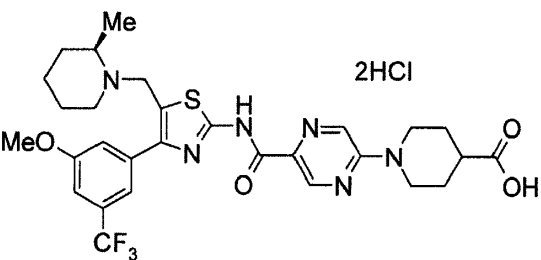
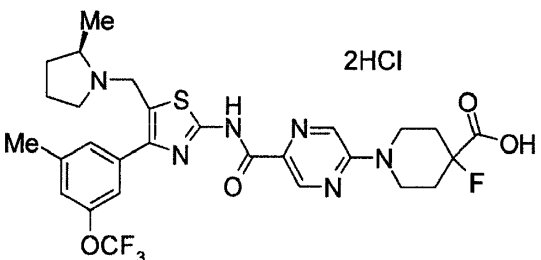
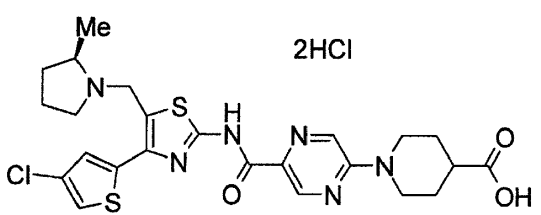
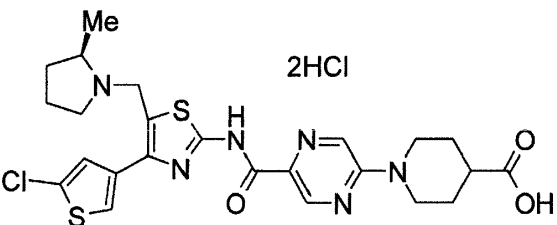
EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
201	39	 <chem>CC(=O)c1cc(Cl)c(OC)c(Cl)c1</chem>	ESI+: 219
202	40	 <chem>COCN1CCCC1C(=O)OC(C)(C)C(C)(C)C</chem>	ESI+: 230
203	43	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CCCC2C)c3cc(F)c(C(F)(F)F)cc3s1</chem>	ESI+: 402
204	46	 <chem>CC1(C)CCCC1N(C(C)(C)C(C)(C)C)COC(=O)c2ccccc2</chem>	ESI+: 356
205	47	 <chem>CCN1CCCC1C(=O)OC(C)(C)C(C)(C)C</chem>	Cl +: 200
206	5	 <chem>Nc1nc(Cc2cc(Cl)c(C(F)(F)F)cc2)cs1</chem>	ESI+: 279
207	23	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4nc(CN5CCCC5C)c6cc(C(F)(F)F)cc6s4)C(=O)c7cc(C(F)(F)F)cc(C(C)C)c7</chem>	ESI+: 675

[Tabla 36]

EjP.	SínP.	Estr.	DATOS
208	16		ESI+: 321
209	209		ESI+: 232
210	21		ESI-: 573, 575
211	23		ESI+: 647
212	26		ESI+: 130

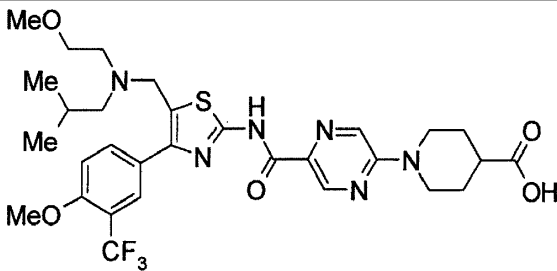
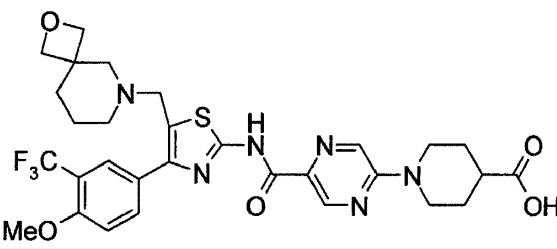
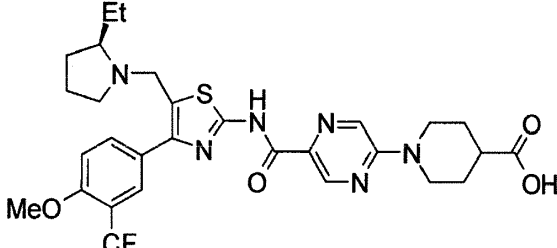
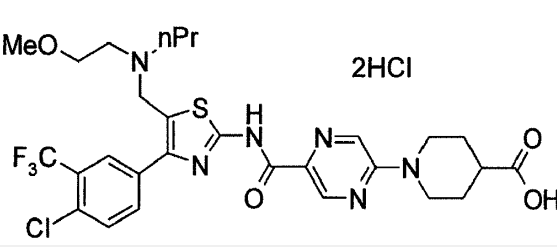
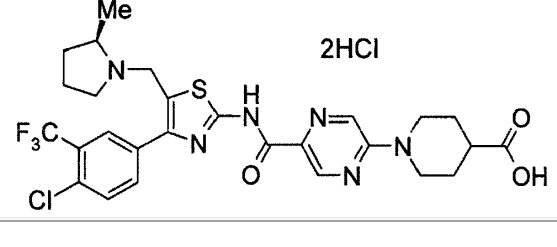
5 [Tabla 37]

Ej.	Estr.
1	

Ej.	Estr.
	
2	
3	
4	
5	

[Tabla 38]

Ej.	Estr.
6	

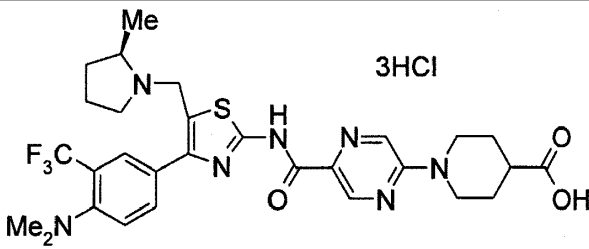
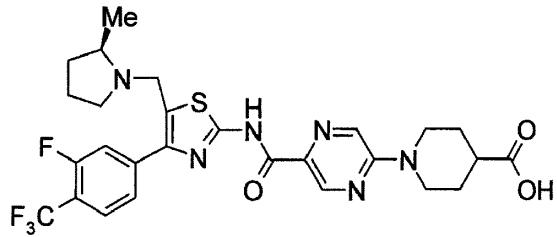
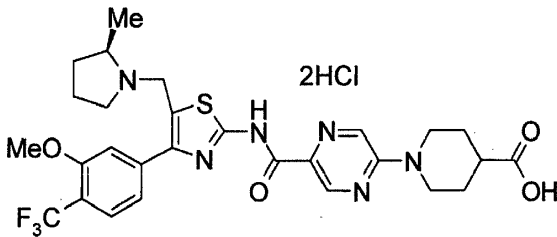
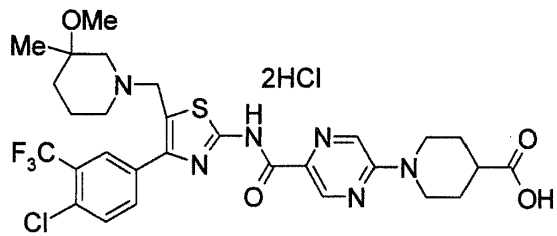
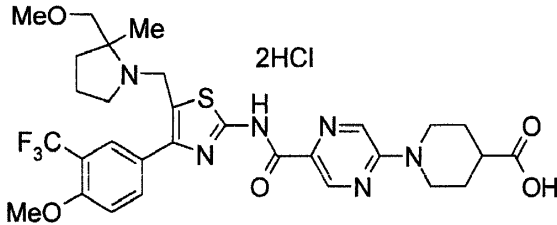
Ej.	Estr.
	
# 7	
8	
9	
10	

Ejemplo de referencia

[Tabla 39]

5

Ej.	Estr.
11	

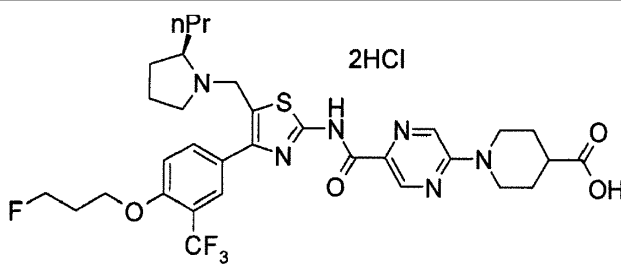
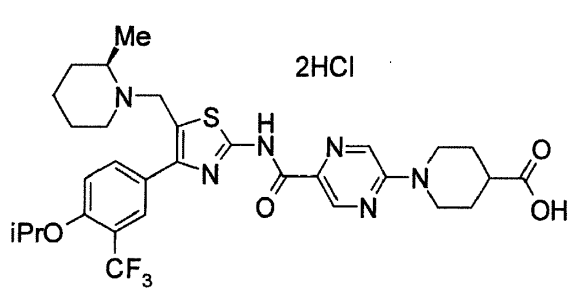
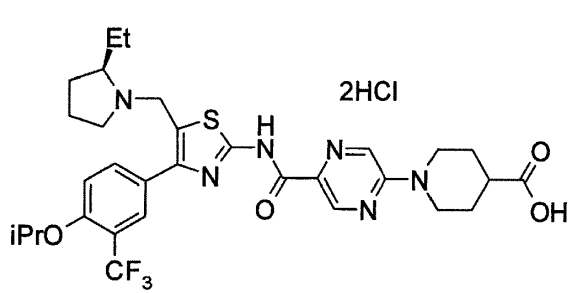
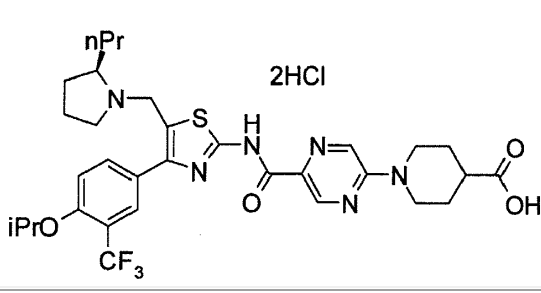
Ej.	Estr.
	
12	
13	
# 14	
15	

Ejemplo de referencia

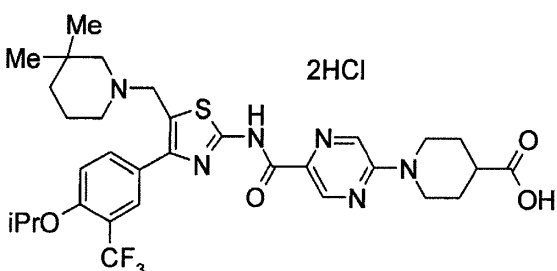
[Tabla 40]

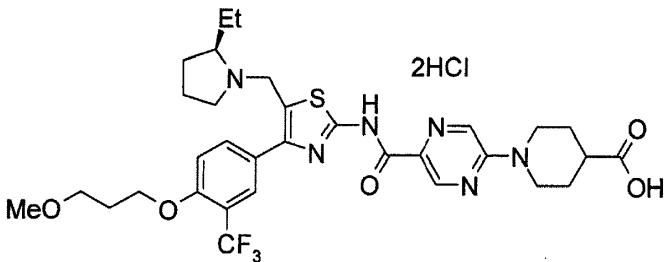
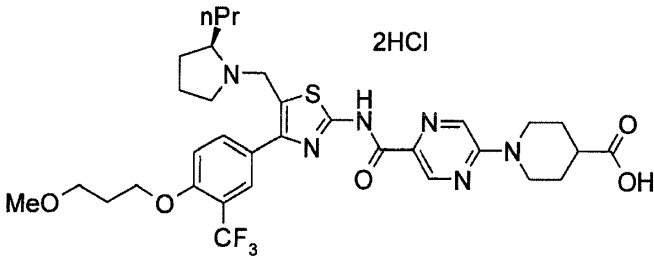
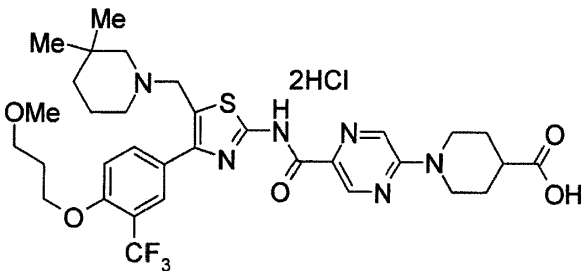
5

Ej.	Estr.
16	

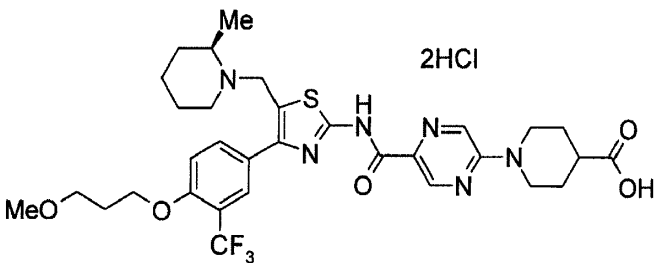
Ej.	Estr.
	
17	
18	
19	

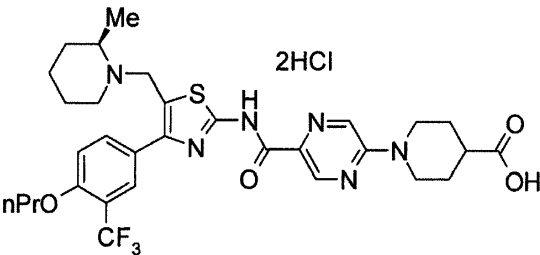
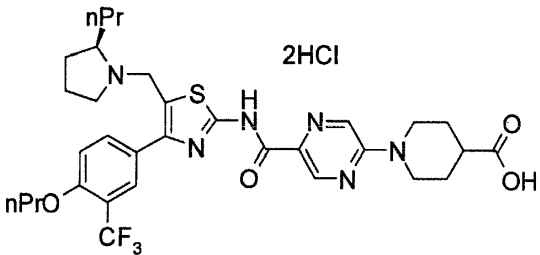
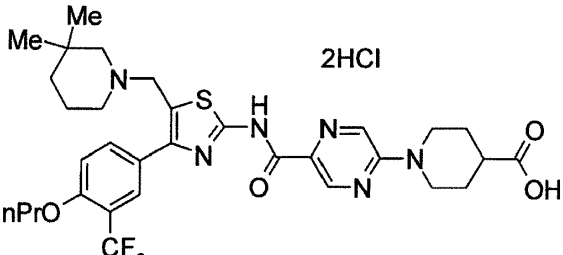
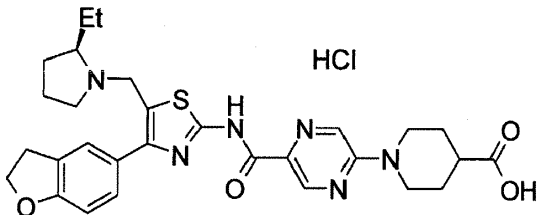
[Tabla 41]

Ej.	Estr.
20	

Ej.	Estr.
21	
22	
23	

[Tabla 42]

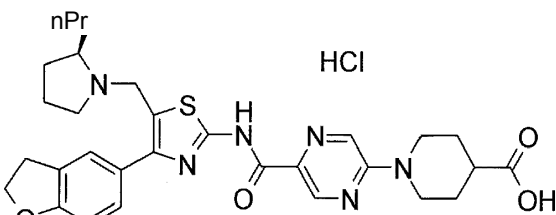
Ej.	Estr.
24	
25	

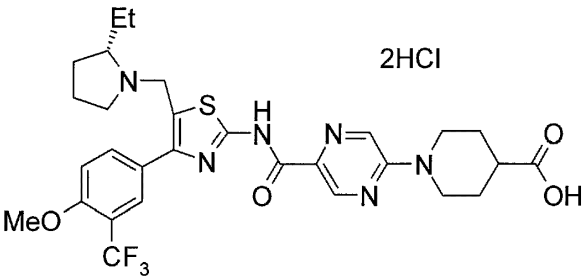
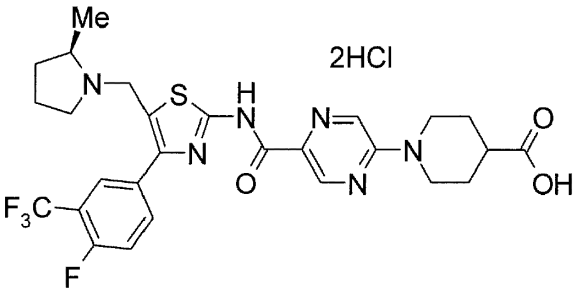
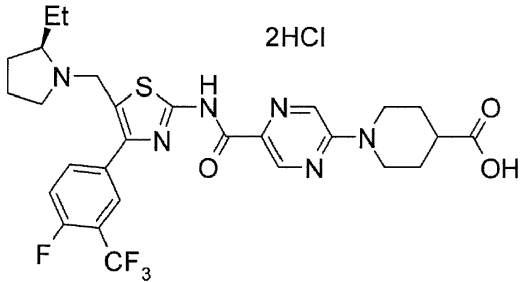
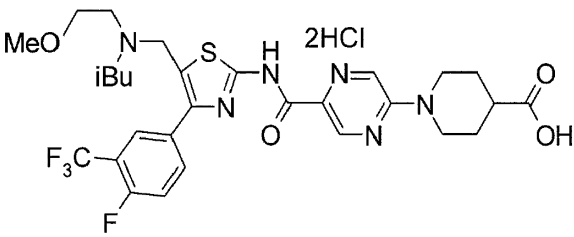
Ej.	Estr.
	
26	
27	
# 28	

Ejemplo de referencia

[Tabla 43]

5

Ej.	Estr.
# 29	
30	

Ej.	Estr.
	
31	
32	
33	

Ejemplo de referencia

[Tabla 44]

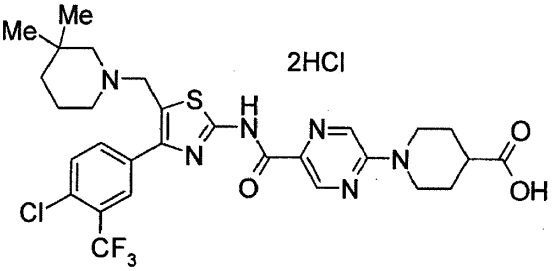
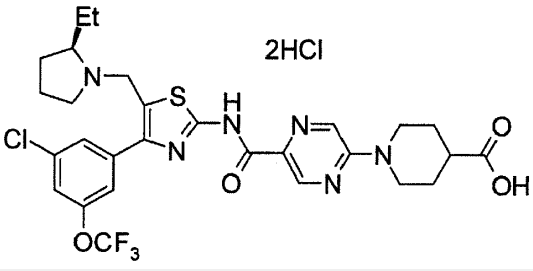
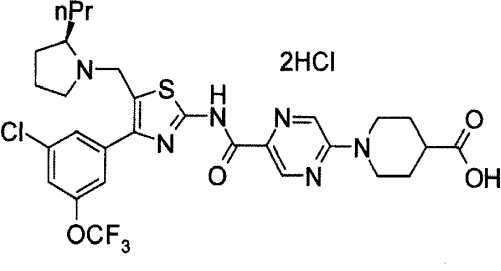
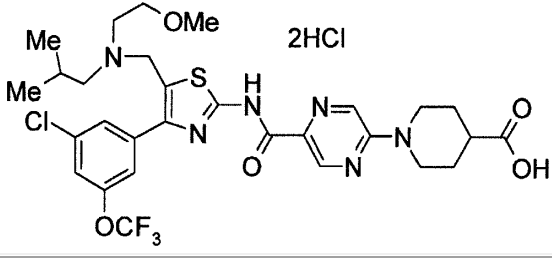
5

Ej.	Estr.
34	

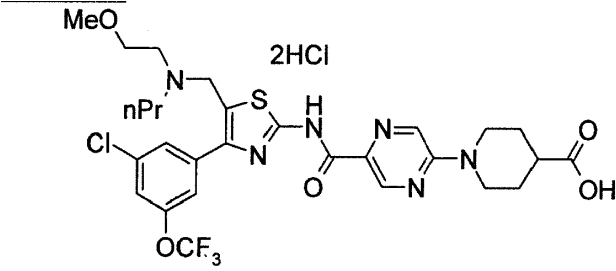
[illegible]

[Tabla 45]

Ej.	Estr.
39	

Ej.	Estr.
	
40	
41	
42	

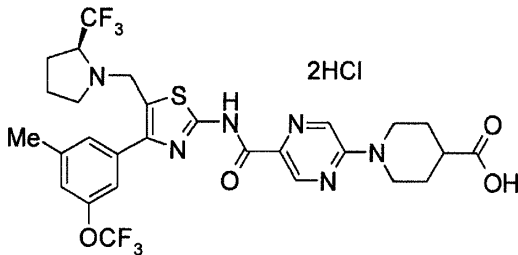
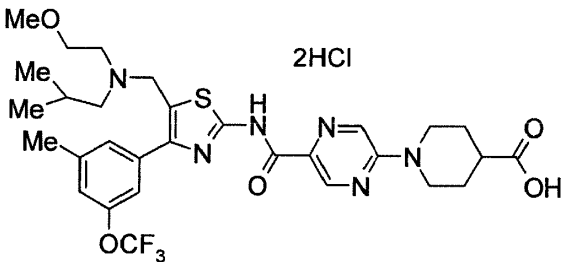
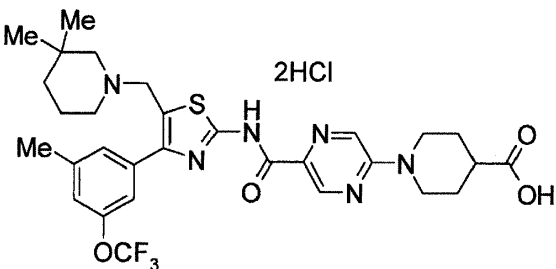
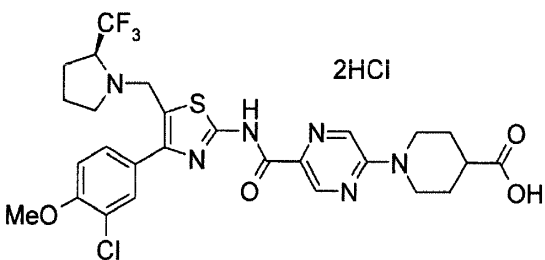
[Tabla 46]

Ej.	Estr.
43	

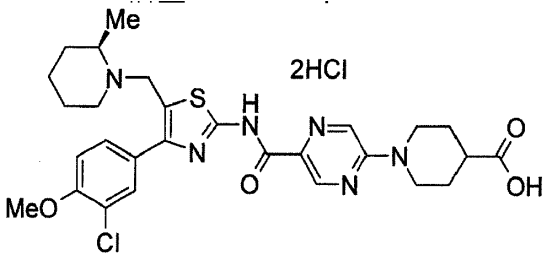
Ej.	Estr.
44	<chem>CC1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCNCC4)c5nnc35)c2c3cc(F)cc(OC(F)(F)F)c3</chem>
45	<chem>COc1cc(C(F)(F)F)ccc1C2=NC(=NC(S2)CN(C3CCN(C3)C(F)(F)F)C)C(=O)N4C=CN(C=C4N5CCNCC5C(=O)O)C(=O)O</chem>
46	<chem>COc1cc(C(F)(F)F)ccc1C2=NC(=NC(S2)CN(C3CCN(C3)C(C)C)C)C(=O)N4C=CN(C=C4N5CCNCC5C(=O)O)C(=O)O</chem>

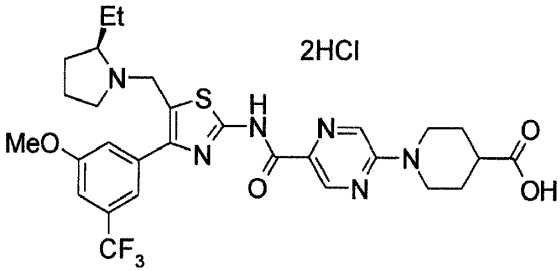
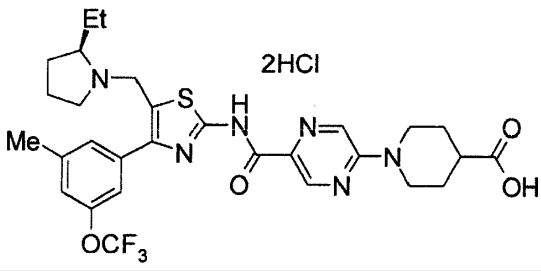
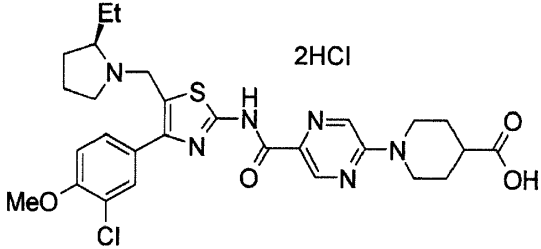
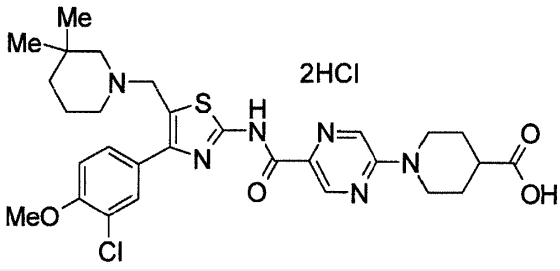
[Tabla 47]

Ej.	Estr.
47	<chem>COc1cc(C(F)(F)F)ccc1C2=NC(=NC(S2)CN(C3CCN(C3)C(C)C)C)C(=O)N4C=CN(C=C4N5CCNCC5C(=O)O)C(=O)O</chem>
48	

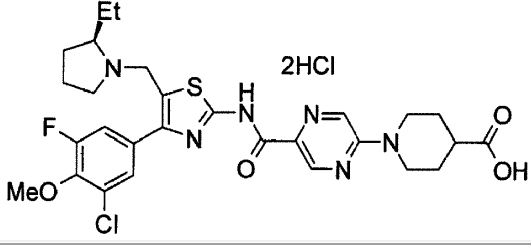
Ej.	Estr.
	
49	
50	
51	

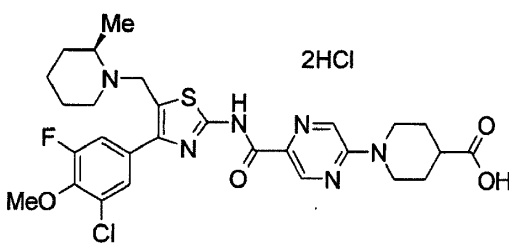
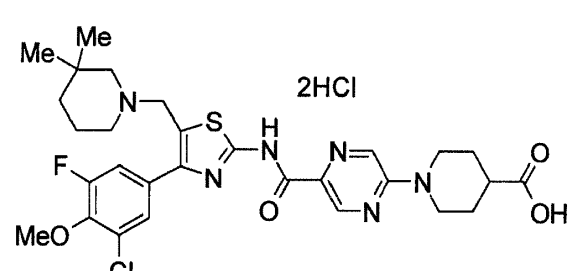
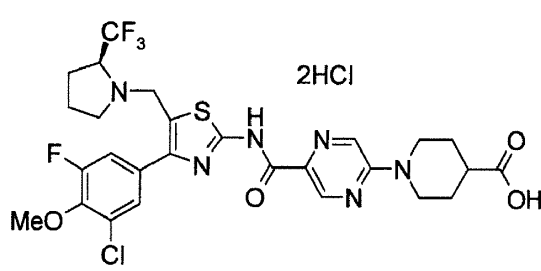
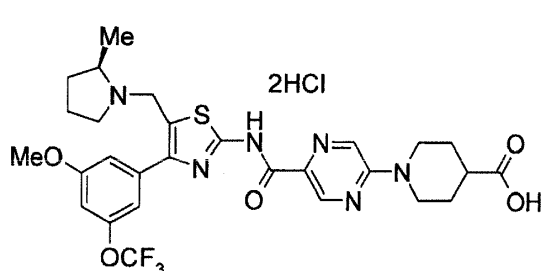
[Tabla 48]

Ej.	Estr.
52	
53	

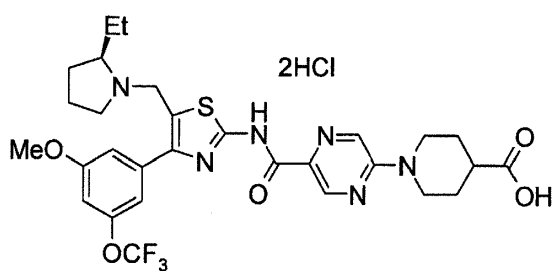
Ej.	Estr.
	
54	
55	
56	

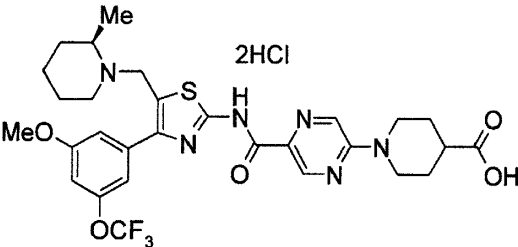
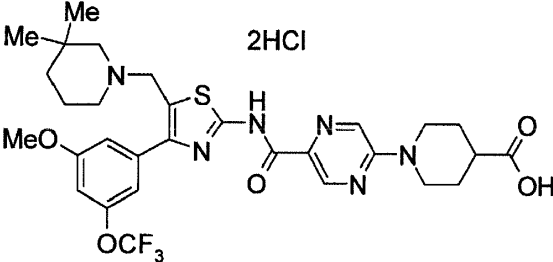
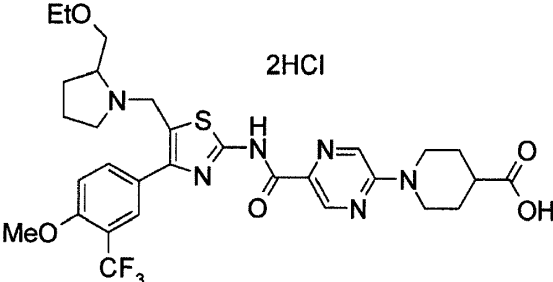
[Tabla 49]

Ej.	Estr.
57	
58	

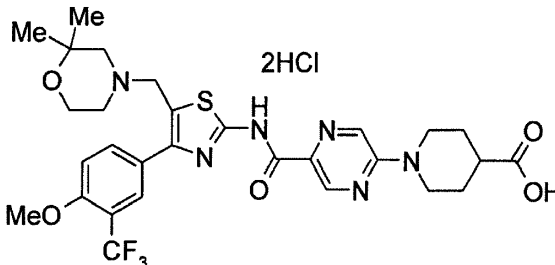
Ej.	Estr.
	
59	
60	
61	

[Tabla 50]

Ej.	Estr.
62	
63	

Ej.	Estr.
	
64	
65	

[Tabla 51]

Ej.	Estr.
# 66	
67	

Ej.	Estr.
68	
69	
70	

Ejemplo de referencia

[Tabla 52]

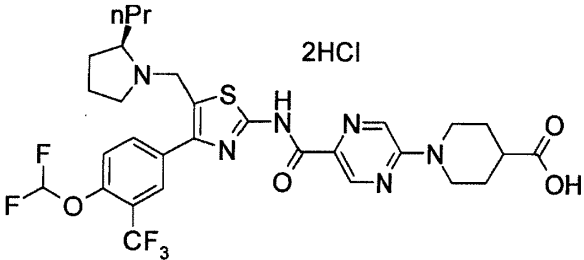
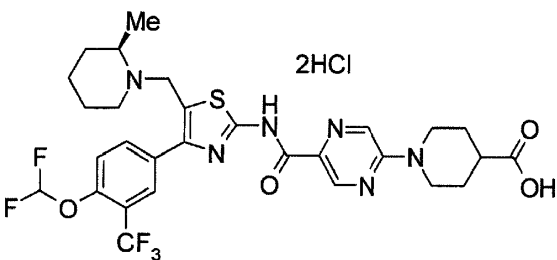
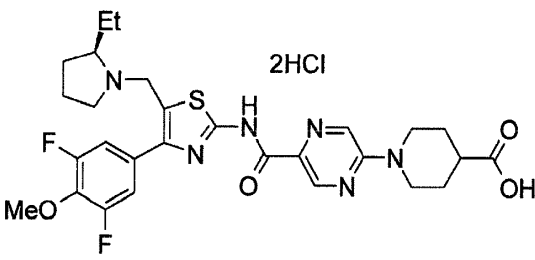
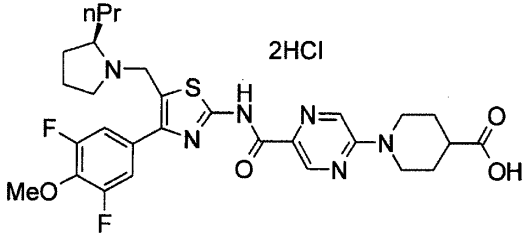
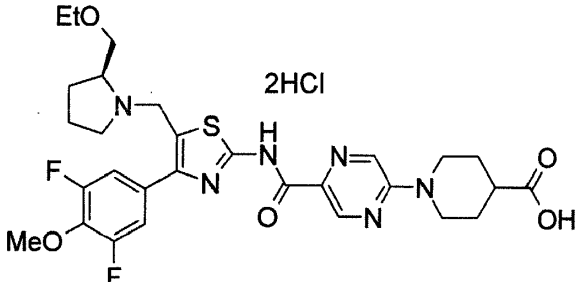
5

Ej.	Estr.
71	

Ej.	Estr.
72	
73	
74	

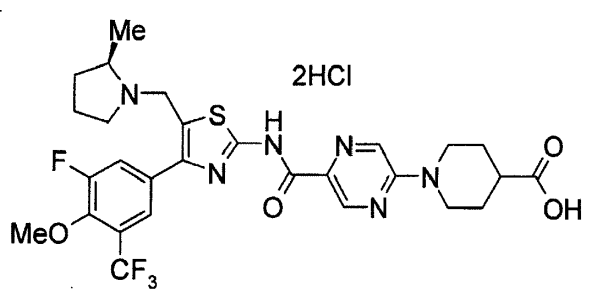
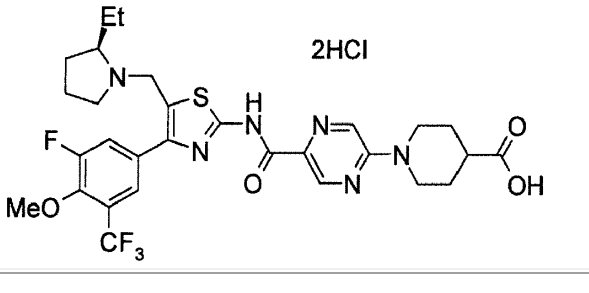
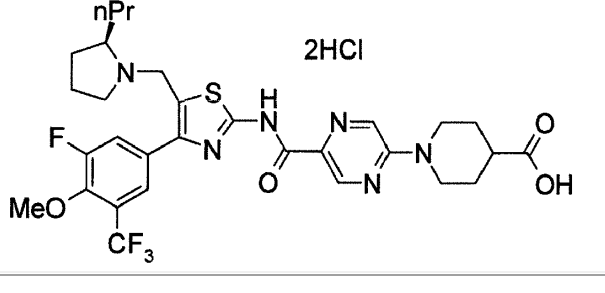
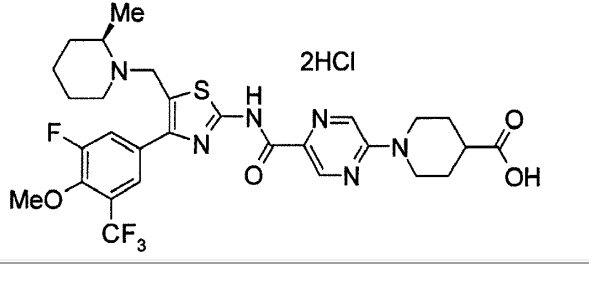
[Tabla 53]

Ej.	Estr.
75	

Ej.	Estr.
	
76	
77	
78	
79	

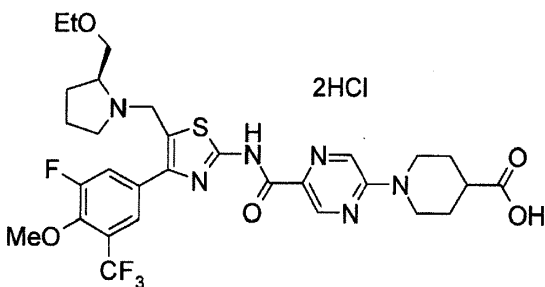
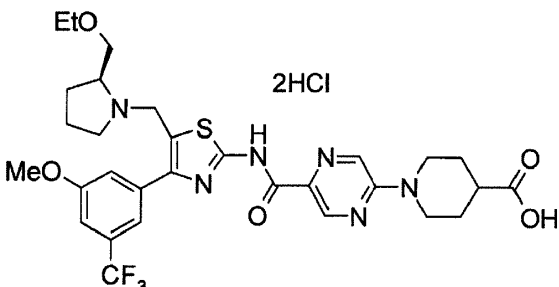
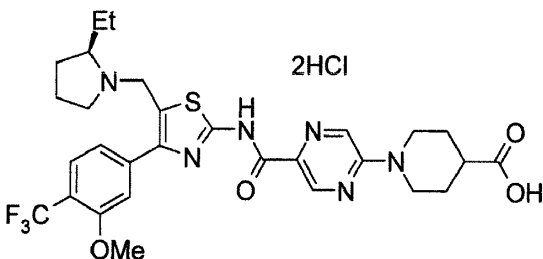
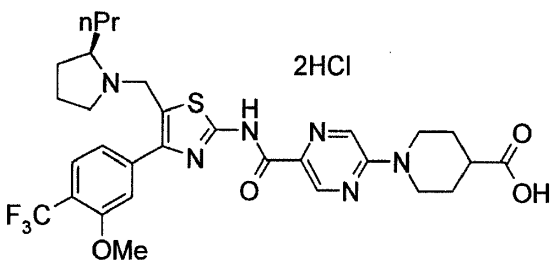
[Tabla 54]

Ej.	Estr.
80	

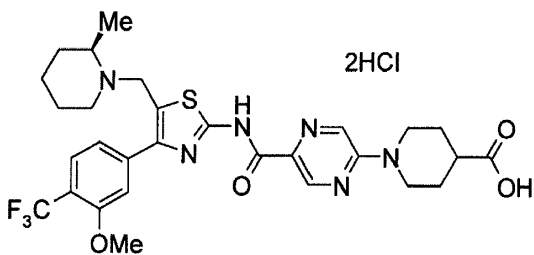
Ej.	Estr.
	
81	
82	
83	

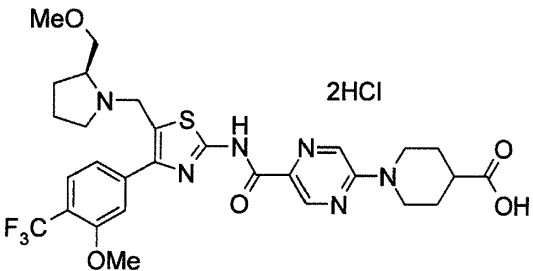
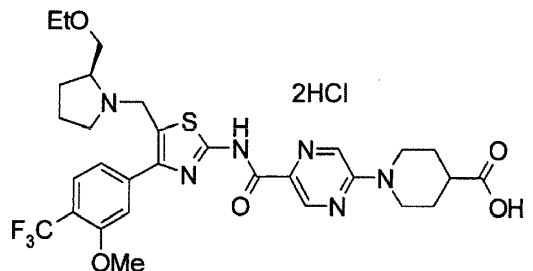
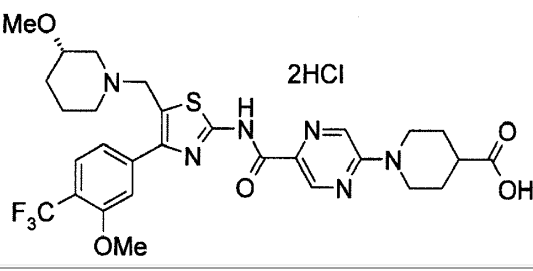
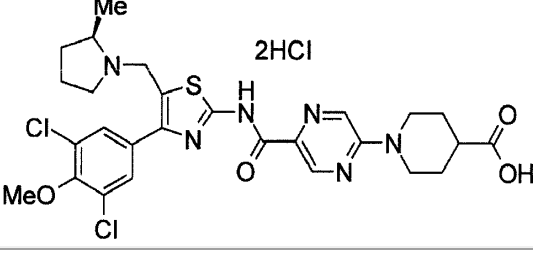
[Tabla 55]

Ej.	Estr.
84	

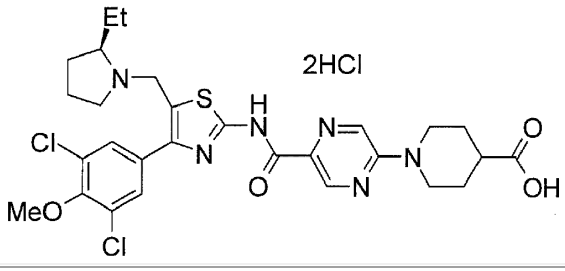
Ej.	Estr.
	
85	
86	
87	

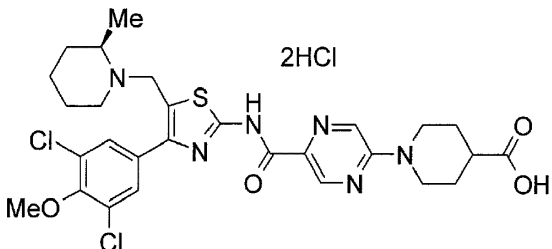
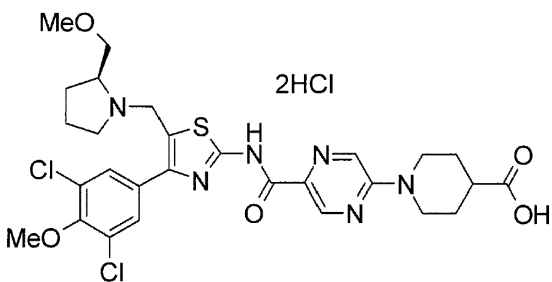
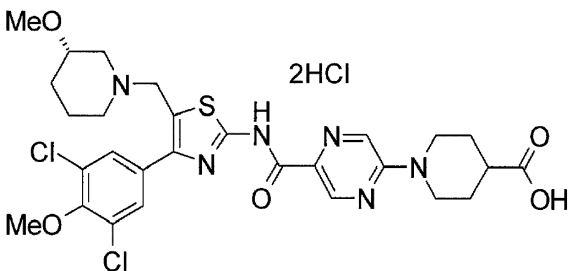
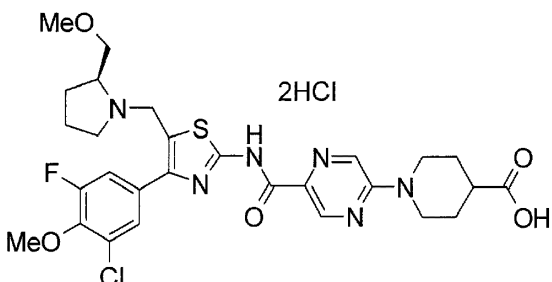
[Tabla 56]

Ej.	Estr.
88	

Ej.	Estr.
89	
90	
91	
92	

[Tabla 57]

Ej.	Estr.
93	

Ej.	Estr.
94	
95	
# 96	
97	

Ejemplo de referencia

[Tabla 58]

5

Ej.	Estr.
98	

Ej.	Estr.
# 99	
100	
101	
102	

Ejemplo de referencia

[Tabla 59]

5

Ej.	Estr.
# 103	

Ej.	Estr.
104	
# 105	
# 106	
# 107	

Ejemplo de referencia

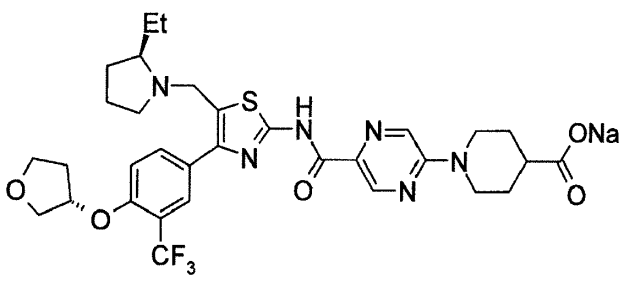
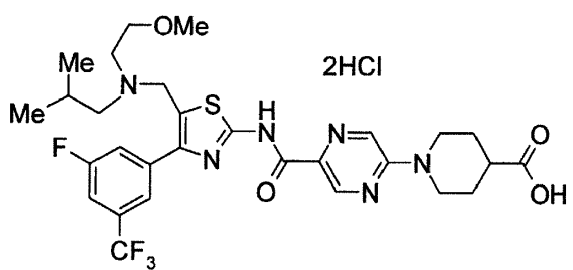
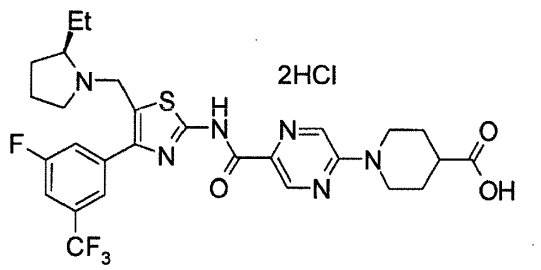
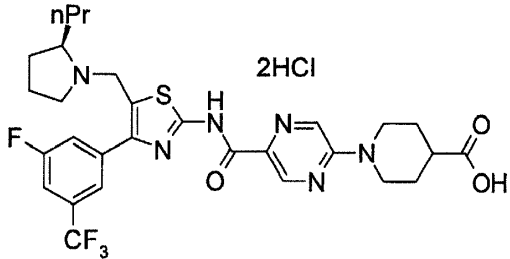
[Tabla 60]

Ej.	Estr.
-----	-------

[illegible]

Ejemplo de referencia

[Tabla 61]

Ej.	Estr.
# 113	
114	
115	
116	

Ejemplo de referencia

5 [Tabla 62]

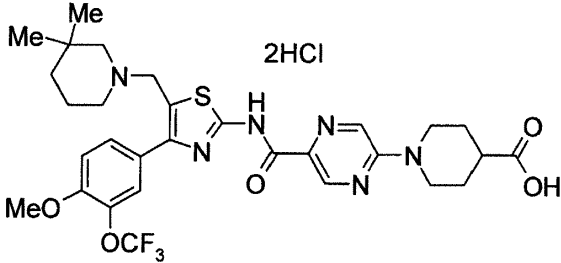
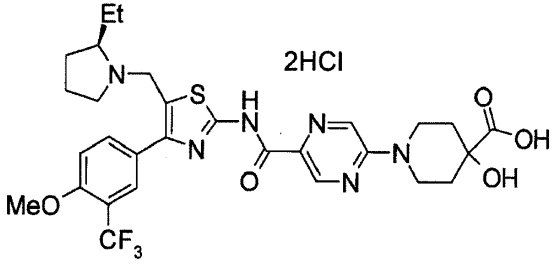
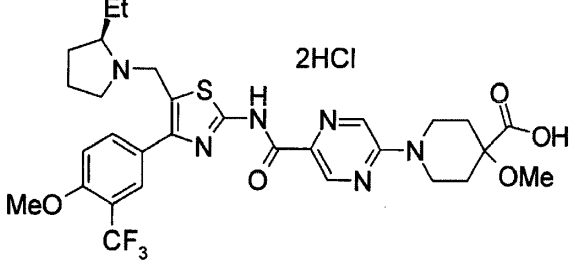
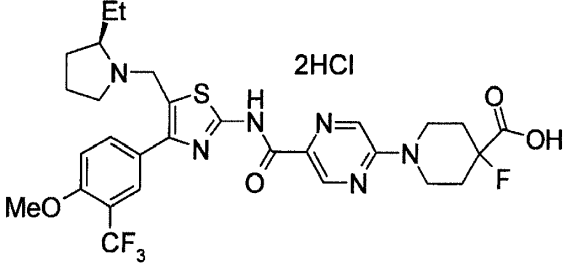
Ej.	Estr.
117	

Ej.	Estr.
# 118	
119	
120	
121	

Ejemplo de referencia

[Tabla 63]

Ej.	Estr.
-----	-------

Ej.	Estr.
122	
123	
124	
125	

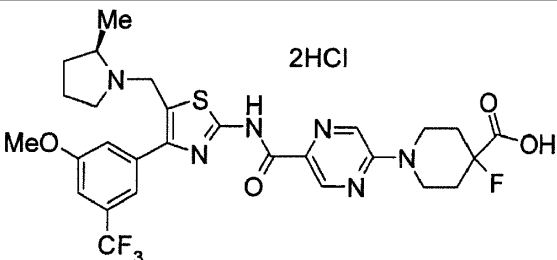
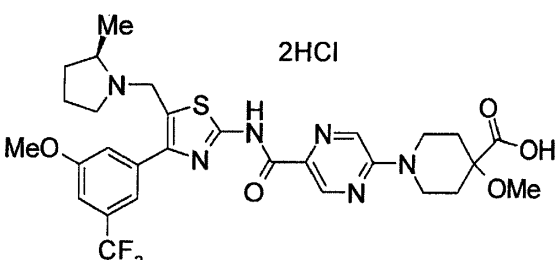
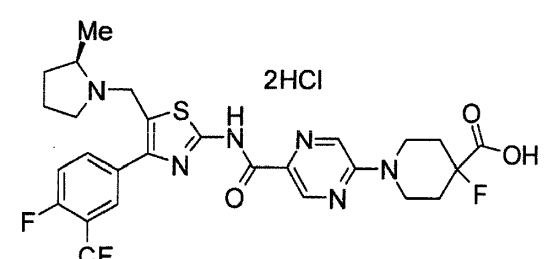
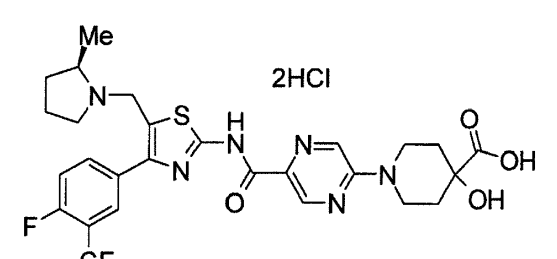
[Tabla 64]

Ej.	Estr.
126	

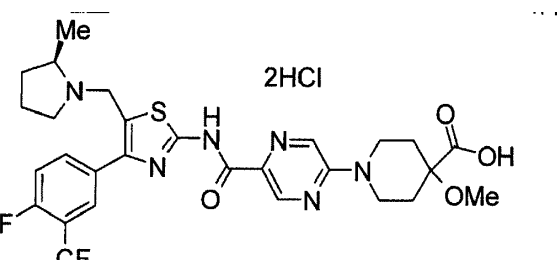
[illegible]

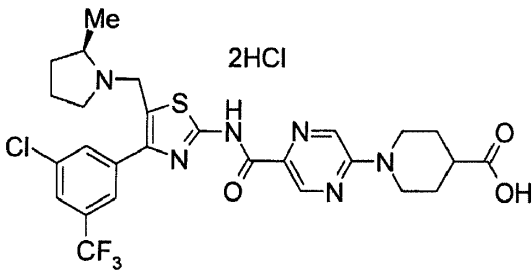
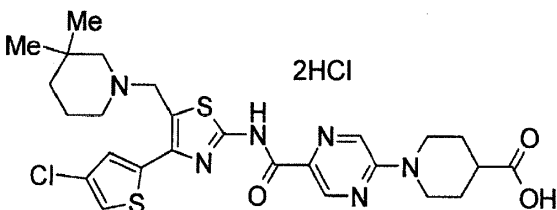
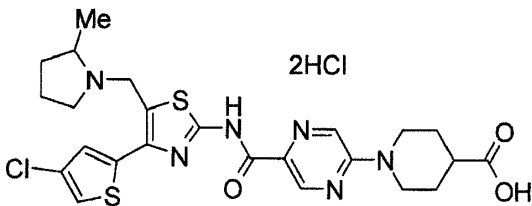
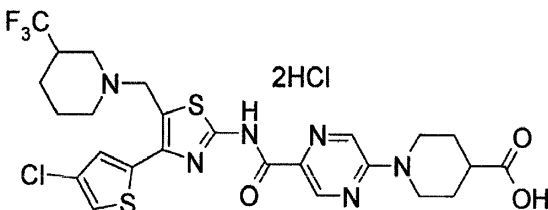
[Tabla 65]

Ej.	Estr.
131	

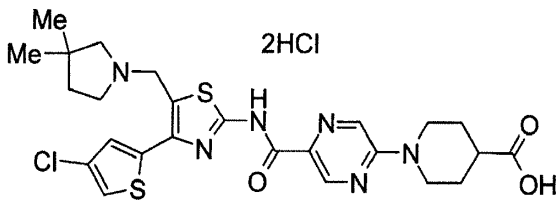
Ej.	Estr.
	
132	
133	
134	

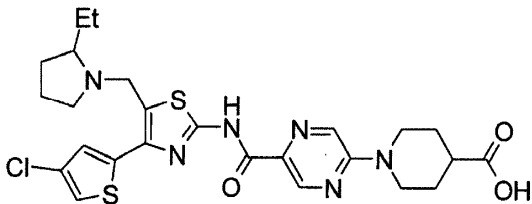
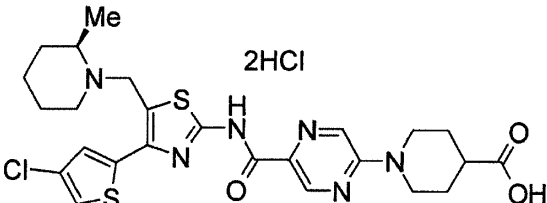
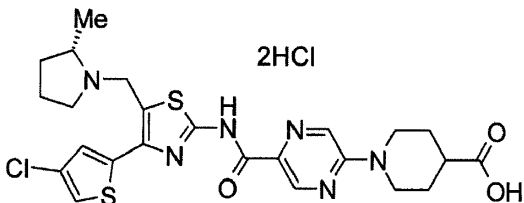
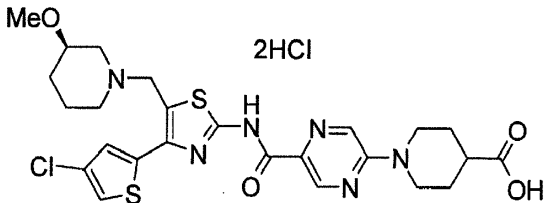
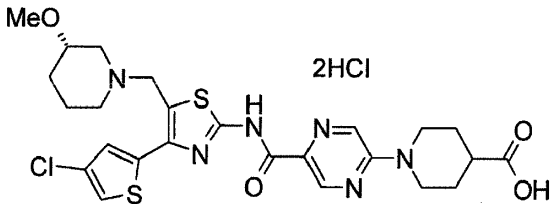
[Tabla 66]

Ej.	Estr.
135	

Ej.	Estr.
136	
137	
138	
139	

[Tabla 67]

Ej.	Estr.
140	
141	

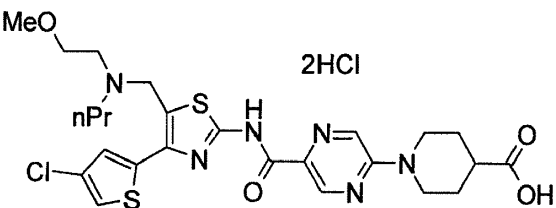
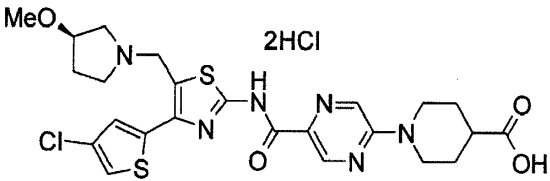
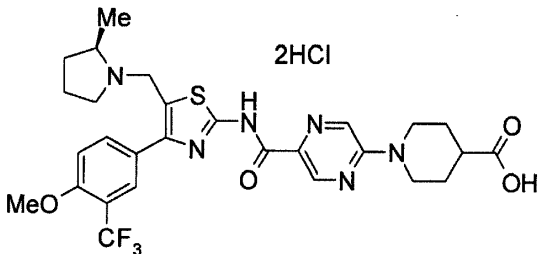
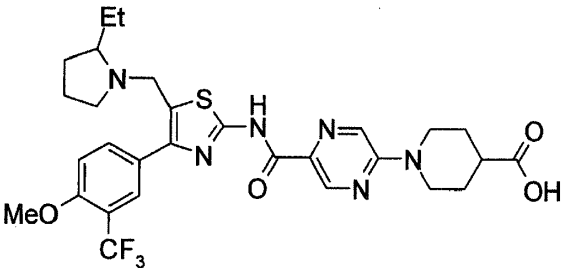
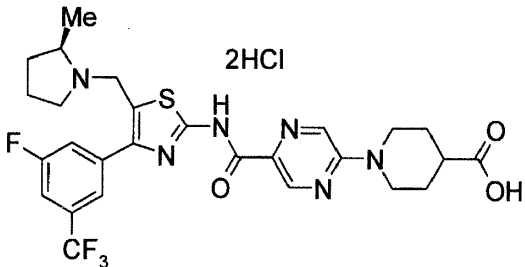
Ej.	Estr.
	
142	
143	
# 144	
# 145	

Ejemplo de referencia

[Tabla 68]

5

Ej.	Estr.
146	

Ej.	Estr.
	
# 147	
148	
149	
150	

Ejemplo de referencia

[Tabla 69]

5

Ej.	Estr.
151	

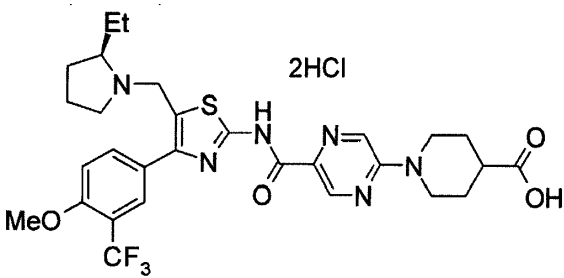
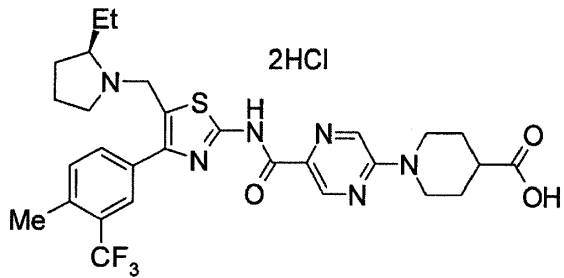
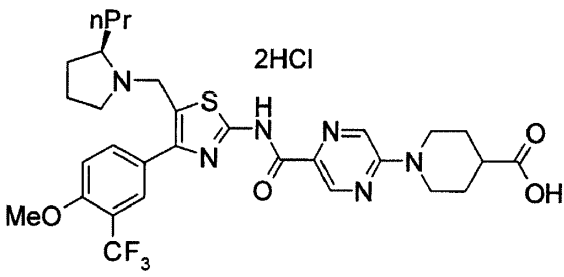
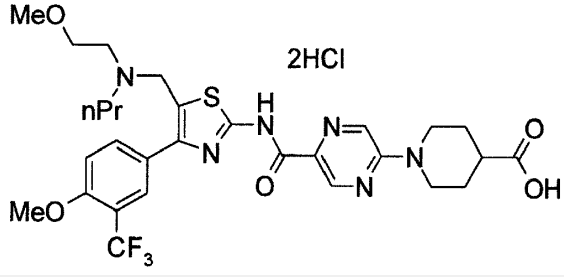
Ej.	Estr.
152	
153	
# 154	
155	

Ejemplo de referencia

[Tabla 70]

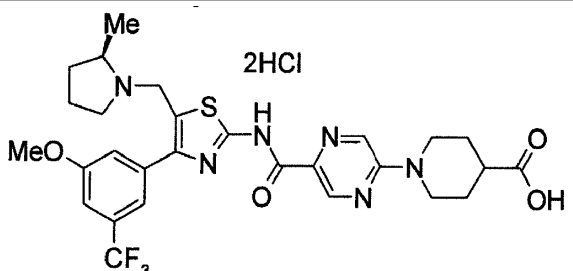
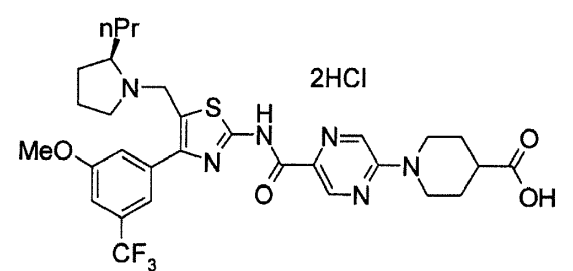
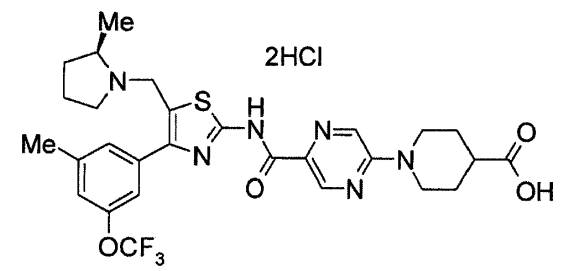
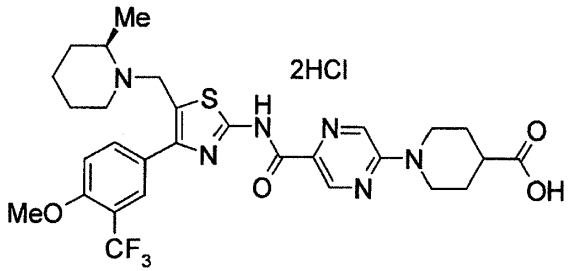
5

Ej.	Estr.
156	

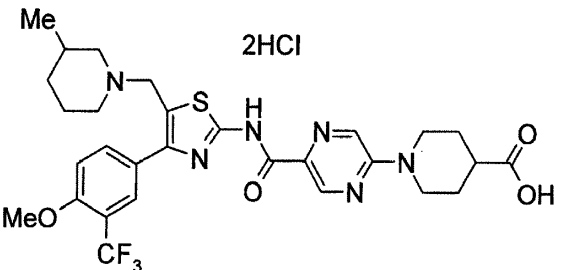
Ej.	Estr.
	
157	
158	
159	

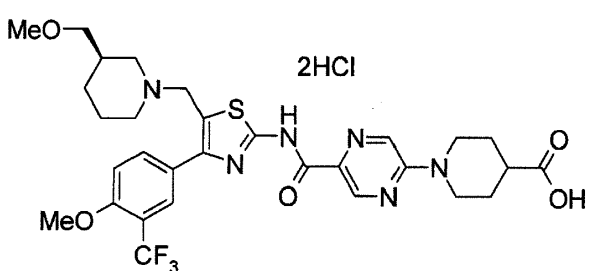
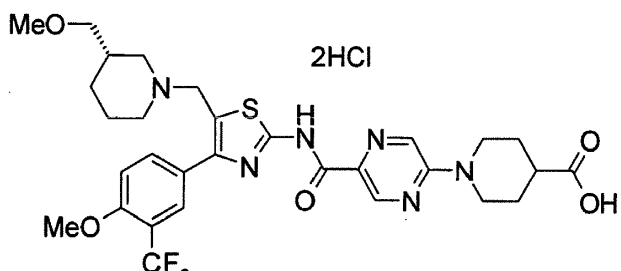
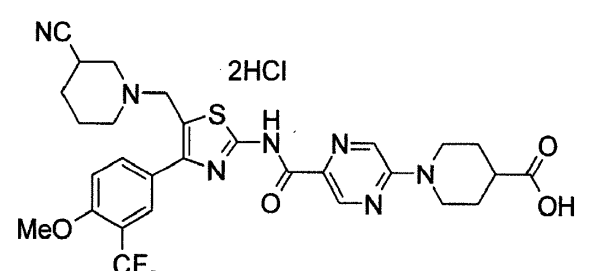
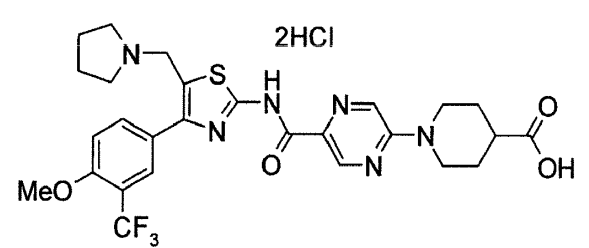
[Tabla 71]

Ej.	Estr.
160	

Ej.	Estr.
	
161	
162	
163	

[Tabla 72]

Ej.	Estr.
164	

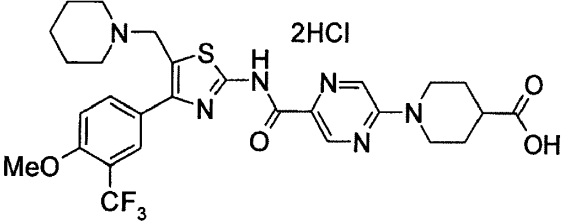
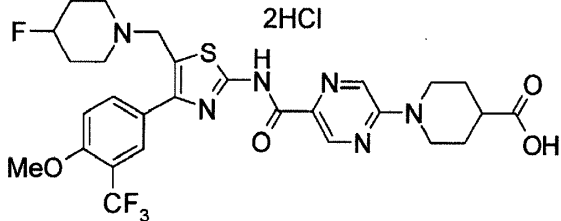
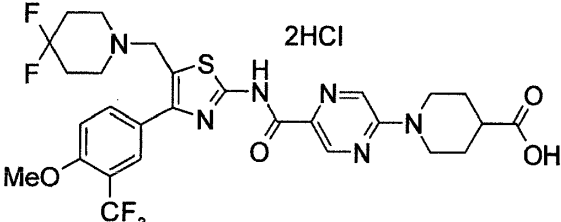
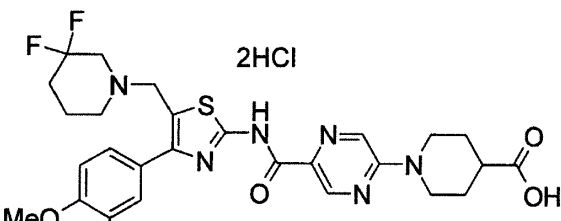
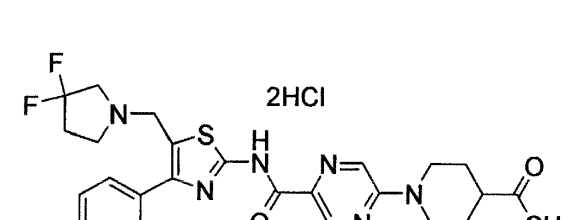
Ej.	Estr.
165	
166	
# 167	
168	

Ejemplo de referencia

[Tabla 73]

5

Ej.	Estr.
169	

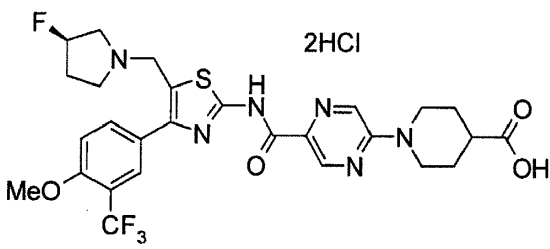
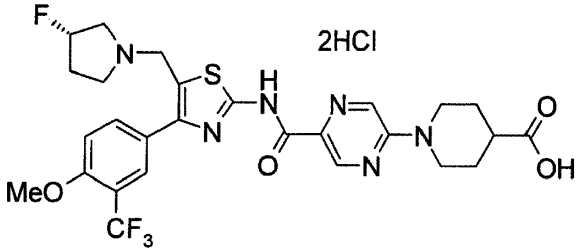
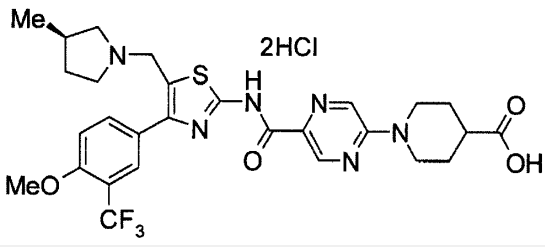
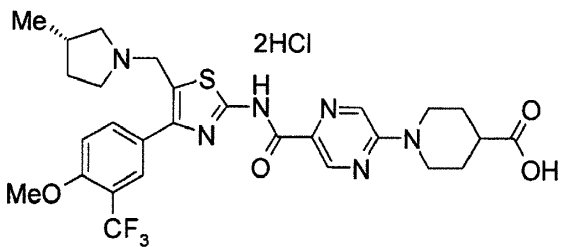
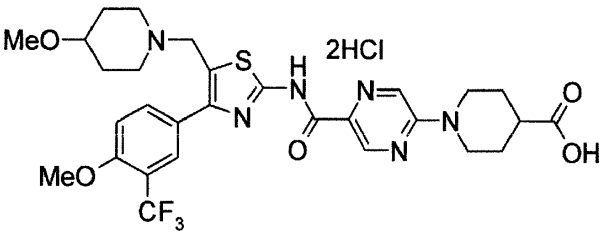
Ej.	Estr.
	
# 170	
# 171	
# 172	
# 173	

Ejemplo de referencia

[Tabla 74]

5

Ej.	Estr.
# 174	

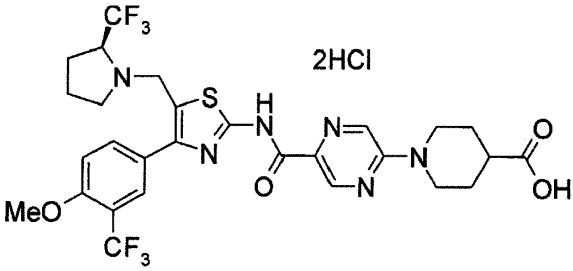
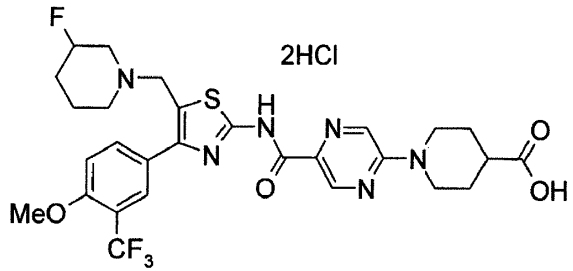
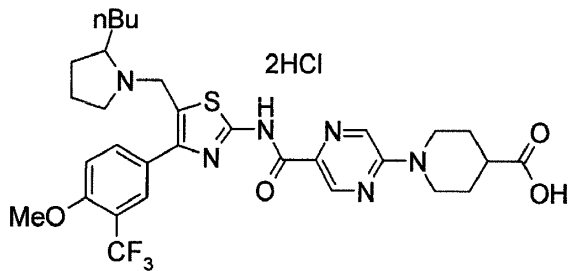
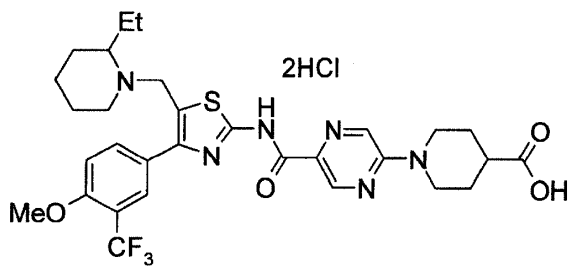
Ej.	Estr.
	
# 175	
176	
177	
# 178	

Ejemplo de referencia

[Tabla 75]

5

Ej.	Estr.
179	

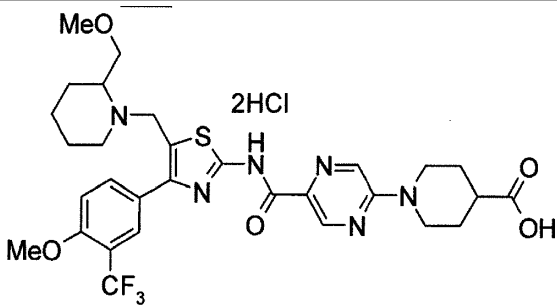
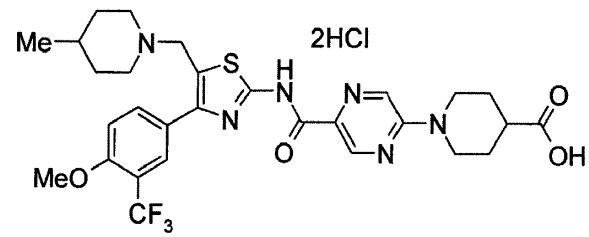
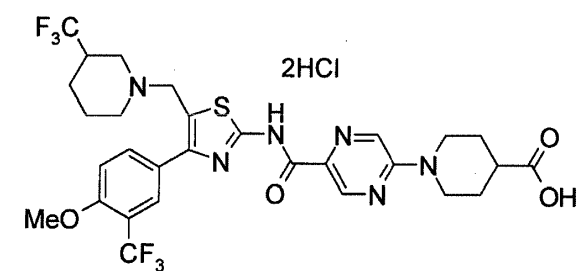
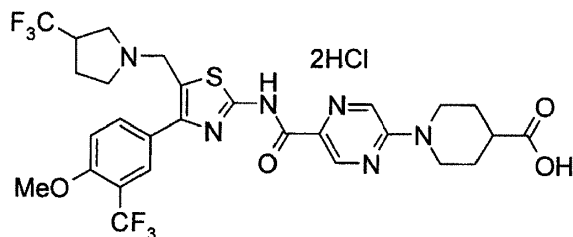
Ej.	Estr.
	
# 180	
181	
182	

Ejemplo de referencia

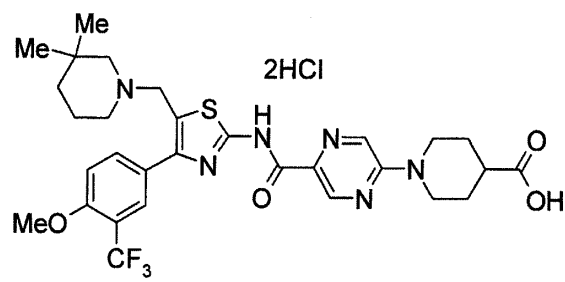
[Tabla 76]

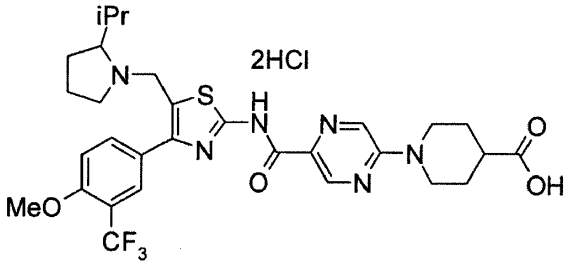
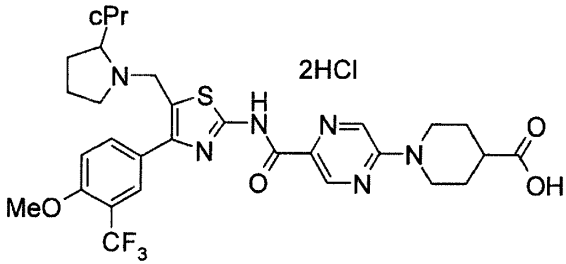
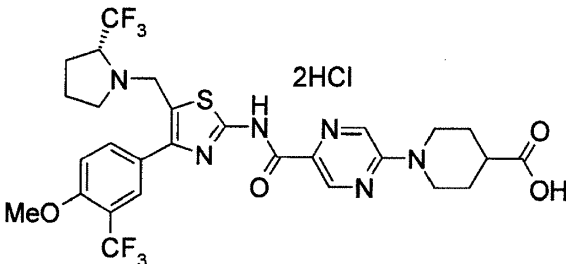
5

Ej.	Estr.
183	

Ej.	Estr.
	
184	
185	
186	

[Tabla 77]

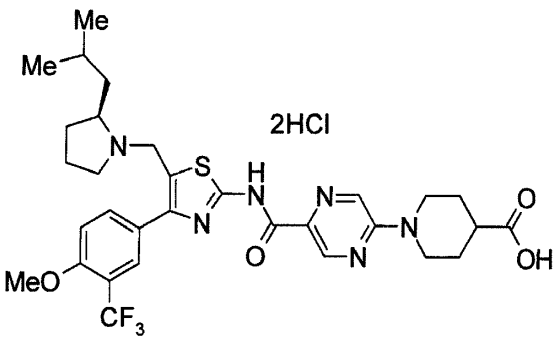
Ej.	Estr.
187	
188	

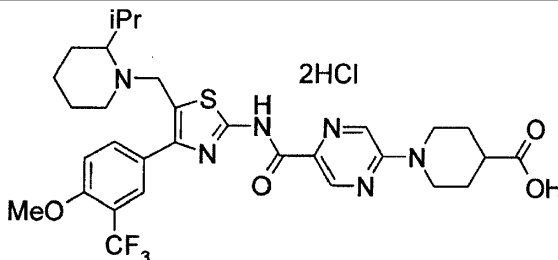
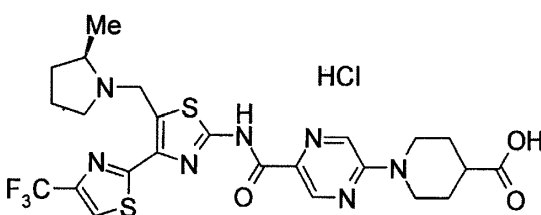
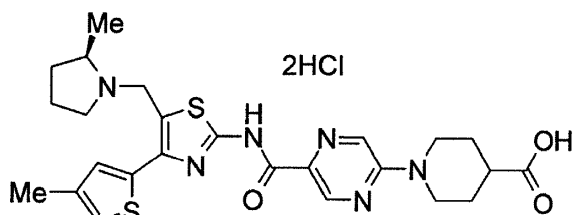
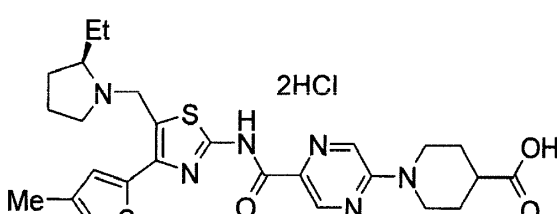
Ej.	Estr.
	
# 189	
190	

Ejemplo de referencia

[Tabla 78]

5

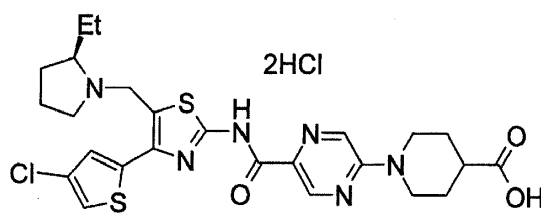
Ej.	Estr.
191	
192	

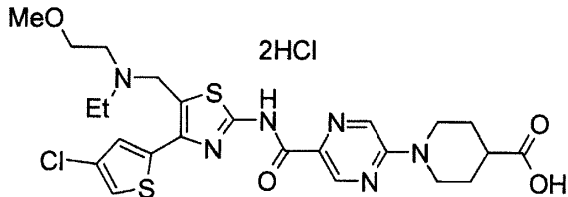
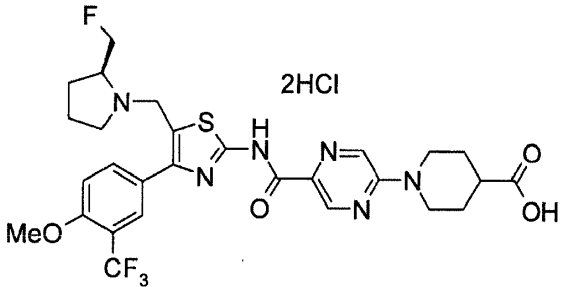
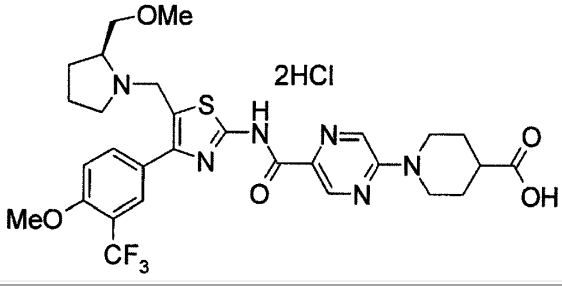
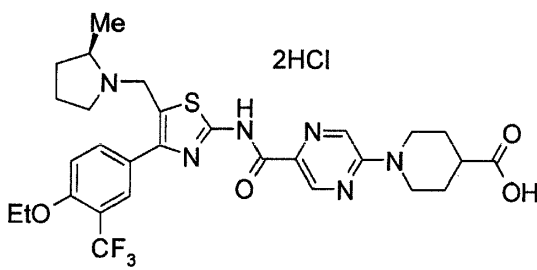
Ej.	Estr.
	
# 193	
# 194	
# 195	

Ejemplo de referencia

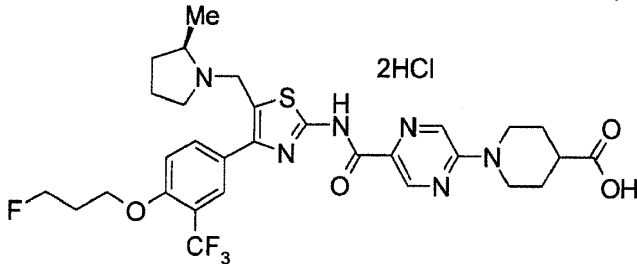
[Tabla 79]

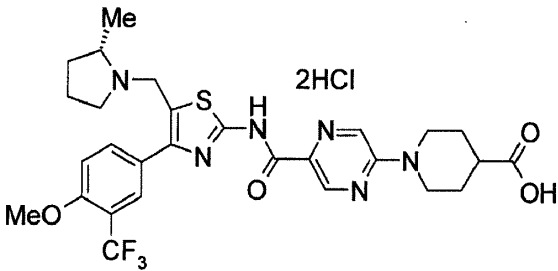
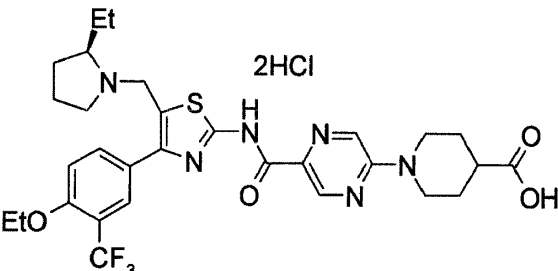
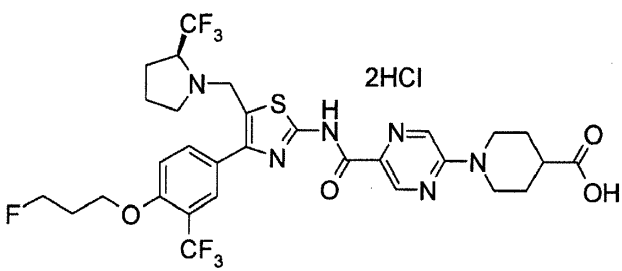
5

Ej.	Estr.
196	
197	

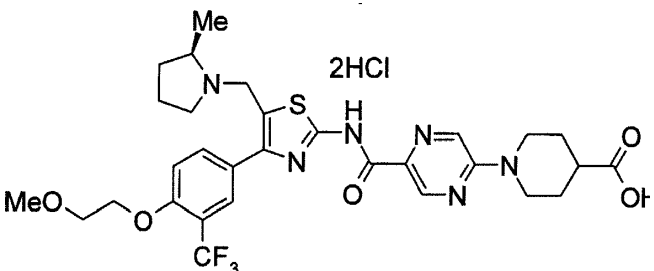
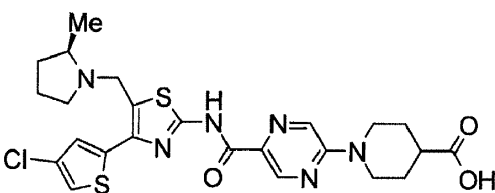
Ej.	Estr.
	
198	
199	
200	

[Tabla 80]

Ej.	Estr.
201	
202	

Ej.	Estr.
	
203	
204	

[Tabla 81]

Ej.	Estr.
205	
206	
207	

Ej.	Estr.

[Tabla 82]

Ej.	Sín.	DATOS
1	1	ESI+: 647
2	2	ESI+: 619 RMN-DMSO-d6: 1,06-1,35 (3H, m), 1,49-2,00 (10H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 3,09-3,29 (4H, m), 3,89-3,93 (3H, m), 4,35-4,49 (3H, m), 4,64-5,21 (3H, m), 7,34-7,36 (1H, m), 7,47-7,59 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,33-10,51 (1H, m), 12,11-12,19 (1H, m)
3	3	ESI+: 623 RMN-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 1,97-2,22 (5H, m), 2,44 (3H, s), 3,05-3,18 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,80-4,30 (2H, m), 4,44-4,54 (3H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,56 (1H, sa), 12,17 (1H, s)
4	4	ESI+: 547, 549 RMN-DMSO-d6: 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,53-1,77 (3H, m), 1,89-2,06 (4H, m), 2,15-2,26 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,43-3,60 (2H, m), 4,40-4,48 (2H, m), 4,59-4,67 (1H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 7,68-7,74 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,45-10,37 (2H, a), 11,22 (1H, sa), 12,09 (1H, s)
5	5	ESI+: 547
6	6	ESI+: 651
# 7	7	ESI+: 647
8	8	ESI+: 619 RMN-DMSO-d6: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,36 (1H, m), 1,39-1,48 (1H, m), 1,53-1,72 (5H, m), 1,86-1,99 (3H, m), 2,14 (1H, q, J = 8,6 Hz), 2,32-2,41 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,94 (3H, s), 4,17 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,38-4,45 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,3 Hz), 11,54 (1H, s), 12,32 (1H, sa) p.f.: 194°C
9	1	ESI+: 641, 643

5 # Ejemplo de referencia

[Tabla 83]

Ej.	Sín.	DATOS
10	1	ESI+: 609, 611

Ej.	Sín.	DATOS
11	1	ESI+:618 RMN-DMSO-d6: 1,35 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,70 (3H, m), 1,84-2,02 (5H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,76 (6H, s), 3,09-3,29 (3H, m), 3,37-3,58 (2H, m), 3,92-4,90 (6H, m), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,54 (1H, sa), 12,11 (1H, s)
12	1	ESI+:593
13	1	ESI+:605
14#	1	ESI+:653
15	1	ESI+:649
16	4	APCI/ESI+: 679
17	1	ESI+: 647
18	1	ESI+: 647
19	1	ESI+: 661
20	1	ESI+: 661
21	1	ESI+: 677
22	1	ESI+: 691
23	1	ESI+: 691
24	1	ESI+: 677
25	1	ESI+: 647
26	1	ESI+: 661
27	1	ESI+: 661
28#	1	ESI+: 563

Ejemplo de referencia

[Tabla 84]

5

Ej.	Sín.	DATOS
29#	1	ESI+: 577
30	1	ESI+: 619
31	2	ESI-: 591
32	2	ESI-: 605
33	2	ESI-: 637
34	2	ESI-: 623
35	2	ESI-: 619
36	2	ESI-: 581
37	2	ESI-: 547
38	6	ESI+: 689 RMN-DMSO-d6: 0,77-0,87 (6H, m), 1,51-1,64 (2H, m), 1,76-2,00 (3H, m), 2,57-2,91 (3H, m), 3,11-3,33 (7H, m), 3,56-3,68 (2H, m), 3,96-4,49 (4H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 8,23-8,28 (1H, m), 8,34-8,38 (2H, m), 8,39-8,41 (1H, m), 8,77-8,80 (1H, m), 9,90 (1H, sa), 12,26 (1H, s)
39	6	ESI+: 637
40	2	ESI+: 639

Ej.	Sín.	DATOS
41	2	ESI+: 653
42	2	ESI+: 671
43	2	ESI+: 657
44	2	ESI+: 609
45	2	ESI+: 659
46	2	ESI+: 633
47	2	ESI+: 651

Ejemplo de referencia

[Tabla 85]

5

Ej.	Sín.	DATOS
48	2	ESI+: 659
49	2	ESI+: 651
50	2	ESI+: 633
51	2	ESI+: 625
52	2	ESI+: 585
53	2	ESI+: 619
54	2	ESI+: 619
55	2	ESI+: 585
56	2	ESI+: 599
57	2	APCI/ESI+: 603
58	2	APCI/ESI+: 603
59	2	APCI/ESI+: 617
60	2	APCI/ESI+: 643
61	2	ESI+: 621
62	2	ESI+: 635
63	2	ESI+: 635
64	2	ESI+: 649
65	2	ESI+: 649
66#	2	ESI+: 635
67	2	ESI+: 579
68	2	ESI+: 579

Ejemplo de referencia

[Tabla 86]

10

Ej.	Sín.	DATOS
69	2	ESI+: 633, 635 RMN-DMSO-d6: 1,05 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,71 (3H, m), 1,79-2,02 (4H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,12-3,28 (3H, m), 3,42-3,81 (8H, m), 3,95-3,98 (3H, m), 4,38-4,47 (2H, m), 4,56-4,64 (1H, m), 4,88-4,95 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,45 (1H, sa), 12,10 (1H, s)

Ej.	Sín.	DATOS
70	2	ESI+: 649
71	2	ESI+: 665
72	2	ESI+: 649
73	2	ESI+: 617
74	2	ESI+: 655
75	2	ESI+: 669
76	2	ESI+: 655
77	2	ESI+: 587
78	2	ESI+: 601
79	2	ESI+: 617
80	2	ESI+: 623
81	2	ESI+: 637
82	2	ESI+: 651
83	2	ESI+: 637
84	2	ESI+: 667 RMN-DMSO-d6: 1,03 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,70 (3H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,14-3,27 (3H, m), 3,39-3,56 (3H, m), 3,59-4,00 (5H, m), 4,02-4,04 (3H, m), 4,39-4,47 (2H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 4,89-4,96 (1H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,44 (1H, sa), 12,15 (1H, s)

[Tabla 87]

Ej.	Sín.	DATOS
85	2	ESI+: 649
86	2	ESI+: 619
87	2	ESI+: 633
88	2	ESI+: 619
89	2	ESI+: 635
90	2	ESI+: 649
91	2	ESI+: 635
92	2	ESI+: 605, 607 RMN-DMSO-d6: 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,52-1,71 (3H, m), 1,86-2,01 (4H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,08-3,29 (3H, m), 3,39-3,87 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,38-4,51 (3H, m), 4,75-4,82 (1H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,41 (1H, sa), 12,11 (1H, s)
93	2	ESI+: 619
94	2	ESI+: 619
95	2	ESI+: 635
96#	2	ESI+: 635
97	2	ESI+: 619
98	2	ESI+: 623, 625
99#	2	ESI+: 649

Ej.	Sín.	DATOS
100	2	ESI+: 633
101	2	ESI+: 663
102	2	ESI+: 663
103#	103	ESI+: 649

Ejemplo de referencia

[Tabla 88]

5

Ej.	Sín.	DATOS
104	2	ESI+: 589, 591 RMN-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,74 (4H, m), 1,74-2,01 (4H, m), 2,06-2,24 (1H, m), 2,57-2,70 (1H, m), 3,00-3,30 (4H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,20-5,50 (7H, m), 7,74 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,76-7,80 (2H, d, J = 1,9 Hz), 8,37-8,43 (1H, m), 8,75-8,79 (1H, m), 10,40-10,70 (1H, m), 12,15 (1H, s)
105#	2	ESI+: 674 RMN-DMSO-d6: 0,76 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48-1,76 (5H, m), 1,80-2,02 (4H, m), 2,06-2,22 (1H, m), 2,56-2,72 (1H, m), 2,83-3,00 (4H, m), 3,08-3,30 (4H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 4,00-5,40 (6H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93-8,05 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,39-10,64 (1H, m), 12,14 (1H, s)
106#	2	ESI+: 658
107#	107	ESI+: 688 RMN-DMSO-d6: 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15-1,49 (4H, m), 1,49-1,71 (5H, m), 1,76-1,98 (3H, m), 2,08-2,27 (2H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,83-2,96 (4H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,10-3,60 (4H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,32 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz)
108#	107	ESI+: 674 RMN-DMSO-d6: 1,09 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,21-1,71 (9H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,72-2,84 (1H, m), 2,85-2,97 (4H, m), 3,10-3,66 (3H, m), 3,66-3,82 (4H, m), 4,08 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,17-4,33 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95-8,07 (1H, m), 8,15-8,25 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz)
109#	107	ESI+: 660 RMN-DMSO-d6: 1,13 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,30-1,46 (1H, m), 1,48-1,74 (4H, m), 1,77-2,02 (3H, m), 2,10-2,31 (2H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,84-2,97 (4H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 3,10-3,93 (8H, m), 4,16 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,38 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29-8,34 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz)

Ejemplo de referencia

[Tabla 89]

10

Ej.	Sín.	DATOS
-----	------	-------

Ej.	Sín.	DATOS
110#	107	ESI+: 689 RMN-DMSO-d6: 0,90 (6H, s), 1,15-1,30 (2H, m), 1,47-1,65 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,96-2,31 (4H, m), 2,31-2,49 (1H, m), 3,00-3,70 (7H, m), 3,75-3,88 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,17-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96-8,02 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz)
111#	107	ESI+: 675 RMN-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,75 (7H, m), 1,76-2,08 (4H, m), 2,08-2,42 (4H, m), 2,90-3,72 (5H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,30 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 1,1 Hz)
112#	107	ESI+: 689 RMN-DMSO-d6: 0,90 (6H, s), 1,15-1,30 (2H, m), 1,47-1,65 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,96-2,31 (4H, m), 2,31-2,49 (1H, m), 3,00-3,70 (7H, m), 3,75-3,88 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,17-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,96-8,02 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz)
113#	107	ESI+: 675 RMN-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,75 (7H, m), 1,76-2,08 (4H, m), 2,08-2,42 (4H, m), 2,90-3,72 (5H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 0,9 Hz)
114	2	ESI+: 639 RMN-DMSO-d6: 0,76-0,92 (6H, m), 1,51-1,64 (2H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,59-2,92 (3H, m), 3,17-3,33 (7H, m), 3,53-3,93 (4H, m), 4,38-4,49 (2H, m), 4,70 (2H, sa), 7,80-7,91 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,65 (1H, sa), 12,20 (1H, s)
115	2	ESI+: 607 RMN-DMSO-d6: 0,82 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-2,01 (9H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,09-3,28 (4H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,86-4,65 (5H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93-8,00 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,80 (1H, sa), 12,18 (1H, s)
116	2	ESI+: 621 RMN-DMSO-d6: 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,03-1,35 (2H, m), 1,49-1,72 (5H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,12-3,30 (4H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 4,00-4,89 (6H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93-7,99 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,82 (1H, sa), 12,18 (1H, s)

Ejemplo de referencia

[Tabla 90]

5

Ej.	Sín.	DATOS
117	2	ESI+: 625 RMN-DMSO-d6: 0,74 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,66 (4H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,16-3,29 (7H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 4,37-5,26 (6H, m), 7,78-7,95 (3H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,71 (1H, sa), 12,17 (1H, s)

Ej.	Sín.	DATOS
118#	2	ESI+: 613 RMN-DMSO-d6: 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,16-3,28 (2H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,18-4,29 (1H, m), 4,38-4,69 (6H, m), 5,20-7,00 (2H, a), 7,35-7,41 (1H, m), 7,86-8,01 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,75-8,79 (1H, m), 9,80-10,60 (1H, a), 11,98 (1H, s)
119	2	ESI+: 635
120	2	ESI+: 635
121	2	ESI+: 621
122	2	ESI+: 649
123	3	ESI+: 635
124	3	ESI+: 649
125	3	ESI+: 637 RMN-DMSO-d6: 0,81 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,66 (2H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,98-2,23 (5H, m), 3,08-3,25 (2H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 3,45-3,80 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,43-4,57 (3H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,42 (1H, sa), 12,17 (1H, s)
126	3	ESI+: 621
127	3	ESI+: 635
128	3	ESI+: 611 RMN-DMSO-d6: 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60-1,72 (1H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 1,98-2,22 (5H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,30-3,58 (4H, m), 3,82-4,36 (2H, m), 4,43-4,55 (3H, m), 4,75-4,83 (1H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 7,92-7,99 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,75 (1H, sa), 12,25 (1H, s)

Ejemplo de referencia

[Tabla 91]

5

Ej.	Sín.	DATOS
129	3	ESI+: 563, 565 RMN-DMSO-d6: 1,43 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,59-1,77 (3H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 3,12-3,64 (8H, m), 4,27-4,37 (2H, m), 4,59-4,70 (1H, m), 4,90-4,99 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,23 (1H, sa), 12,14 (1H, s)
130	3	ESI+: 621
131	3	ESI+: 623
132	3	ESI+: 635
133	3	ESI+: 611 RMN-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,58-1,69 (1H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 1,98-2,22 (5H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,30-3,80 (6H, m), 4,42-4,53 (3H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,64-7,73 (1H, m), 8,06-8,13 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,46 (1H, sa), 12,22 (1H, s)
134	3	ESI+: 609
135	3	ESI+: 623
136	3	ESI+: 609, 611
137	4	ESI+: 575

Ej.	Sín.	DATOS
138	4	ESI+: 547
139	4	ESI+: 615
140	4	ESI+: 561
141	141	ESI+: 561, 563 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,78 (7H, m), 1,87-2,00 (3H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,15-3,36 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 7,40-7,43 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,55 (1H, s), 12,31 (1H, sa)
142	4	ESI+: 561, 563 RMN-DMSO-d6: 1,22-2,00 (12H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 3,10-3,71 (7H, m), 4,38-4,48 (2H, m), 4,52-4,67 (1H, m), 4,90-5,00 (1H, m), 7,64-7,76 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,08-10,26 (1H, m), 12,12-12,17 (1H, m)

[Tabla 92]

Ej.	Sín.	DATOS
143	4	ESI+: 547
144#	4	ESI+: 577
145#	4	ESI+: 577
146	4	ESI+: 579, 581 RMN-DMSO-d6: 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,74 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,28-3,40 (4H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,37-5,11 (7H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,53 (1H, sa), 12,14 (1H, s)
147#	4	ESI+: 563
148	4	ESI+: 605
149	141	ESI+: 619
150	4	ESI+: 593 RMN-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,70 (3H, m), 1,85-2,00 (4H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,08-3,27 (3H, m), 3,38-3,80 (4H, m), 4,38-4,54 (3H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,91-7,97 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,51 (1H, sa), 12,20 (1H, s)
151	4	ESI+: 625
152	4	ESI+: 593, 595 RMN-DMSO-d6: 0,82-1,00 (6H, m), 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,06 (3H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,79-3,11 (2H, m), 3,16-3,44 (7H, m), 3,56-4,08 (4H, m), 4,38-4,48 (2H, m), 4,73-4,89 (2H, m), 7,57-7,81 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,74-8,79 (1H, m), 9,84 (1H, sa), 12,15 (1H, s)
153	4	ESI+: 589
154#	4	ESI+: 577
155	4	ESI+: 561
156	4	ESI+: 619 RMN-DMSO-d6: 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-2,01 (9H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 2,56-2,70 (1H, m), 3,05-3,28 (4H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,07-4,77

Ej.	Sín.	DATOS
		(6H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,62 (1H, sa), 12,10 (1H, s)

Ejemplo de referencia

[Tabla 93]

5

Ej.	Sín.	DATOS
157	4	ESI+: 603
158	4	ESI+: 633 RMN-DMSO-d6: 0,81 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,97-1,11 (1H, m), 1,19-1,32 (1H, m), 1,50-1,66 (5H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,08-3,28 (4H, m), 3,46-3,57 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,03-4,86 (6H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,55 (1H, sa), 12,11 (1H, s)
159	4	ESI+: 637
160	4	ESI+: 605
161	4	ESI+: 633
162	4	ESI+: 605
163	4	ESI+: 619
164	4	ESI+: 619
165	4	ESI+: 649
166	4	ESI+: 649
167#	4	ESI+: 630
168	4	ESI+: 591
169	4	ESI+: 605
170#	4	ESI+: 623
171#	4	ESI+: 641
172#	4	ESI+: 641
173#	4	ESI+: 627
174#	4	ESI+: 609

Ejemplo de referencia

[Tabla 94]

10

Ej.	Sín.	DATOS
175#	4	ESI+: 609
176	4	ESI+: 605
177	4	ESI+: 605
178#	4	ESI+: 635
179	4	ESI+: 659 RMN-DMSO-d6: 1,51-1,65 (2H, m), 1,67-2,16 (7H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,51-3,66 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 4,80-6,12 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,90-7,97 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,63 (1H, sa)

Ej.	Sin.	DATOS
180#	4	ESI+: 623
181	4	ESI+: 647
182	4	ESI+: 633
183	4	ESI+: 649
184	4	ESI+: 619
185	4	ESI+: 673
186	4	ESI+: 659
187	4	ESI+: 633
188	4	ESI+: 633 RMN-DMSO-d6: 0,79 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,51-2,00 (9H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 3,12-3,28 (4H, m), 3,31-3,86 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,47 (2H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,80 (1H, sa), 12,12 (1H, s)
189#	4	ESI+: 631
190	4	ESI+: 659

Ejemplo de referencia

[Tabla 95]

5

Ej.	Sin.	DATOS
191	4	ESI+: 647
192	4	ESI+: 647
193#	4	ESI+: 582
194#	4	ESI+: 527
195#	4	ESI+: 541
196	4	ESI-: 559 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-2,27 (10H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,12-4,00 (7H, m), 4,39-4,48 (2H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 4,92-5,00 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,10 (1H, sa), 12,15 (1H, s)
197	4	ESI-: 563 RMN-DMSO-d6: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,15-3,43 (9H, m), 3,66-4,14 (4H, m), 4,37-4,48 (2H, m), 4,70-4,84 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,39-8,41 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,28 (1H, sa), 12,14 (1H, s)
198	4	ESI+: 623 RMN-DMSO-d6: 1,51-2,00 (8H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,92-3,53 (5H, m), 3,82-4,35 (5H, m), 4,39-3,69 (4H, m), 4,94-5,12 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84-7,96 (2H, m), 8,38-8,41 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,14 (1H, sa), 12,09 (1H, sa)
199	4	ESI+: 635 RMN-DMSO-d6: 1,52-1,69 (3H, m), 1,80-2,01 (4H, m), 2,06-2,16 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 3,16-3,28 (5H, m), 3,48-3,78 (4H, m), 3,94-4,01 (4H, m), 4,31-4,99 (6H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,39-8,40 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,62 (1H, sa), 12,09 (1H, s)

Ej.	Sín.	DATOS
200	4	ESI+: 619 RMN-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,51-1,67 (3H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,07-3,28 (3H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,80-4,55 (7H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79-7,97 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,33 (1H, sa), 12,09 (1H, s)

Ejemplo de referencia

[Tabla 96]

5

Ej.	Sín.	DATOS
201	4	ESI+: 651 RMN-DMSO-d6: 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,53-1,68 (3H, m), 1,86-1,99 (5H, m), 2,10-2,23 (3H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 3,07-3,25 (3H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,37-5,01 (7H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92-8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,52 (1H, sa), 12,10 (1H, sa)
202	4	ESI+: 605 RMN-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,51-1,68 (3H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,07-3,27 (3H, m), 3,37-3,56 (2H, m), 3,62-3,92 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,52 (3H, m), 4,72-4,79 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95-7,99 (1H, m), 8,37-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,25 (1H, sa), 12,10 (1H, s)
203	4	ESI+: 633 RMN-DMSO-d6: 0,80 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48-1,66 (4H, m), 1,68-1,80 (1H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,08-3,28 (4H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,67-4,23 (2H, m), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,37-4,80 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,88-7,98 (2H, m), 8,37-8,43 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,37 (1H, sa), 12,10 (1H, s)
204	4	ESI+: 705 RMN-DMSO-d6: 1,49-2,22 (10H, m), 2,38-3,65 (7H, m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,23-4,32 (2H, m), 4,37-4,47 (2H, m), 4,54-4,72 (2H, m), 4,93-6,00 (2H, a), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,99-11,00 (1H, m), 11,62 (1H, s)
205	4	ESI+: 649 RMN-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,67 (3H, m), 1,84-2,00 (4H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,06-3,27 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,38-3,55 (2H, m), 3,61-3,90 (4H, m), 4,29-4,35 (2H, m), 4,38-4,52 (3H, m), 4,71-4,79 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90-7,98 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,33 (1H, sa), 12,10 (1H, s)
206	8	ESI+: 547, 549 RMN-DMSO-d6: 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,34-1,44 (1H, m), 1,52-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (3H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,54-2,68 (2H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,37-4,45 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,57 (1H, sa), 12,20-12,45 (1H, a) p.f.: 201°C

[Tabla 97]

Ej.	Sín.	DATOS
-----	------	-------

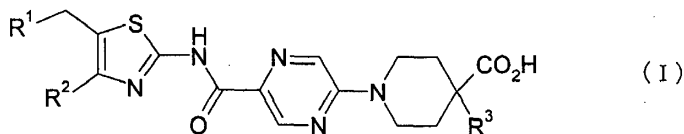
Ej.	Sín.	DATOS
207	8	ESI+: 619 RMN-DMSO-d₆: 1,09 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,25-1,67 (8H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 2,33-2,68 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,17-3,40 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,90 (3H, s), 4,14 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,75 (1H, s), 11,58 (1H, s), 12,22-12,45 (1H, a) p.f.: 136°C

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede usarse como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M₃, como un modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M₃.

REIVINDICACIONES

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



en la que

R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, o -N(- R^{11})(- R^{12}), y el amino cíclico puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno;

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con -O-(alquilo C_{1-6});

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de un grupo G22 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes,

en el que el grupo G22 es un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C_{1-6})); halógeno y -N(alquilo C_{1-6})₂; y

R^3 es -H, -OH o fluoro.

2. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en la que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) -O-(alquilo C_{1-6}) iguales o diferentes;

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de un grupo G24 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes,

en el que el grupo G24 es un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; -O-(alquilo C_{1-6}); y halógeno; y

R^3 es -H.

3. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 2, en la que R^1 es un amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con alquilo C_{1-6} ; y

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) de un grupo G25 y el tienilo puede estar sustituido con de 1 a 3 halógeno(s) iguales o diferentes,

en el que el grupo G25 es un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 5 halógeno(s) iguales o diferentes; y -O-(alquilo C_{1-6}).

4. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en la que R^1 es amino cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, y el amino cíclico está sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo y etilo; y

R^2 es fenilo o tienilo, en el que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 2 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en trifluorometilo y metoxilo, y el tienilo puede estar sustituido con un cloro.

5. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 4, en la que R^2 es fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 2 sustituyente(s) iguales o diferentes seleccionado(s) del grupo que consiste en trifluorometilo y metoxilo.

6. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 4, en la que R^2 es tienilo que puede estar sustituido con un cloro.
- 5 7. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto seleccionado del siguiente grupo:
- ácido 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico,
- 10 ácido 1-(5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico,
- ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico, y
- 15 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico.
8. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 7, en la que el compuesto es
- 20 ácido 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico.
9. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 7, en la que el compuesto es
- 25 ácido 1-(5-[(4-(4-cloro-2-tienil)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxílico.
10. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 7, en la que el compuesto es
- 30 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico.
11. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 7, en la que el compuesto es
- 35 ácido 1-{5-[(5-[(2R)-2-etilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}piperidin-4-carboxílico.
12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 .
- 45 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para prevenir o tratar disfunciones miccionales o disfunciones de almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor o vejiga neurógena.
- 50 15. Compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga o las vías urinarias, relacionadas con la contracción de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 .
- 55 16. Compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método para prevenir o tratar disfunciones miccionales o disfunciones de almacenamiento en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontractil, hipoactividad del detrusor o vejiga neurógena.

Fig. 1

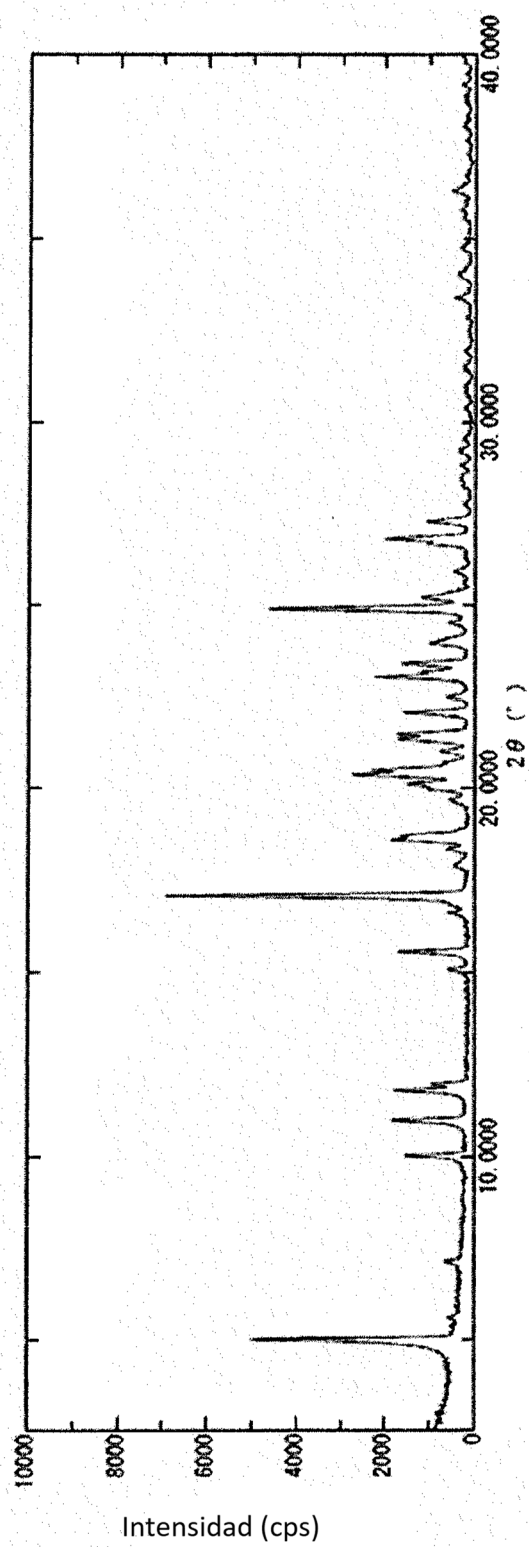


Fig. 2

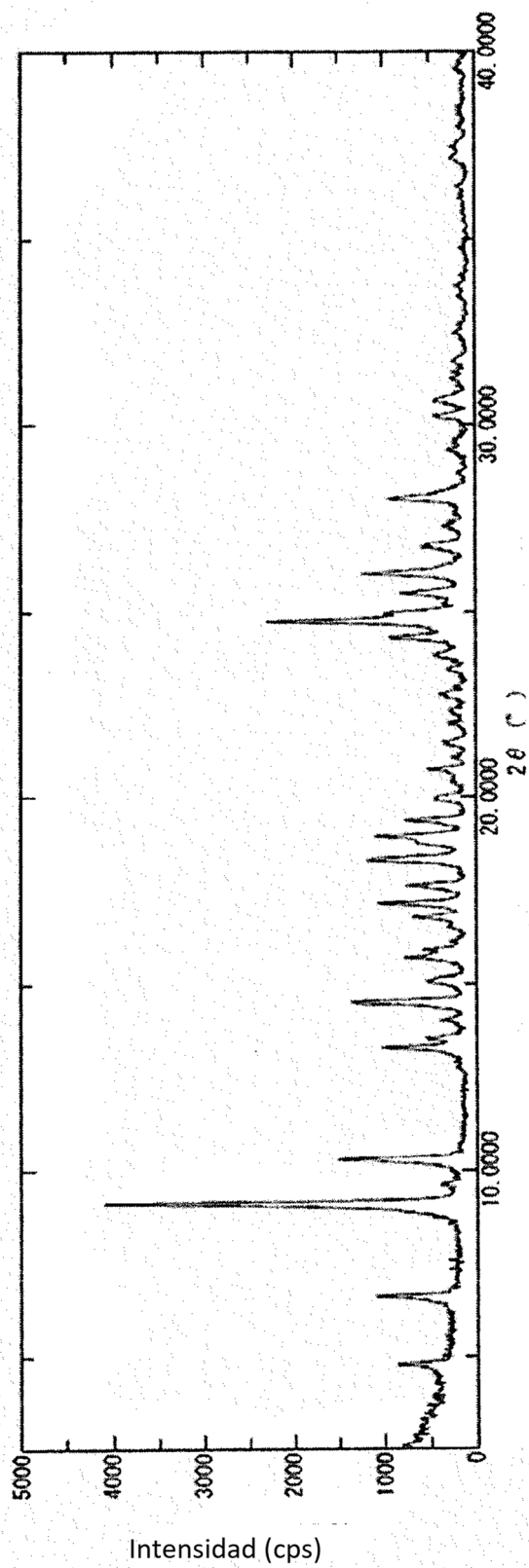


Fig. 3

