

DERIVADO DE 2-ACILAMINOTIAZOL O SU SAL

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 2-acilaminotiazol o una sal del mismo, útil como un ingrediente activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar enfermedades del tracto urinario/ vejiga relacionadas con contracciones de la vejiga por un receptor M₃ muscarínico.

Técnica Anterior

Los roles importantes del tracto urinario inferior son el almacenamiento y evacuación de la orina, los cuales son regulados por una acción coordinada de la vejiga y la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de la orina, la musculatura lisa de la vejiga se relaja y el esfínter uretral se contrae, por lo cual se mantiene un estado en el cual la resistencia uretral es elevada y se mantiene la continencia urinaria. Por otro lado, durante la evacuación, la musculatura lisa de la vejiga se contrae, el músculo liso de la uretra se relaja, y la contracción del esfínter uretral externo es también inhibida. Los ejemplos del trastorno del tracto urinario inferior incluyen disfunción en el almacenamiento de la orina tal como vejiga hiperactiva, en donde la orina no puede ser retenida durante el almacenamiento de la orina, y disfunción de la evacuación, en donde la orina no puede ser drenada suficientemente durante la evacuación debido a un aumento en la resistencia uretral o una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga. Estos dos trastornos pueden desarrollarse simultáneamente en algunos casos.

La disfunción de evacuación es causada por una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento en la resistencia uretral durante la evacuación, y causa dificultad en la evacuación, distensión durante la evacuación,

un chorro de orina débil, extensión del tiempo de evacuación, un aumento en la orina residual, una disminución en la eficacia de evacuación, o similares. La disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la evacuación se denomina vejiga hipoactiva, vejiga acontráctil, o similares. Como un factor causante de dicha disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la evacuación, se han conocido, por ejemplo, el envejecimiento, diabetes mellitus, hiperplasia prostática benigna, enfermedades neurológicas tales como el mal de Parkinson y esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, trastornos neurológicos por cirugía pélvica, y similares (Reviews in Urology, 15: pp. 11–22 (2013)).

Como un mecanismo para causar la contracción de la vejiga durante la evacuación, se ha conocido la participación de la estimulación del receptor muscarínico. Es decir, durante la micción, el nervio pélvico el cual es un nervio parasimpático que gobierna la vejiga es excitado para liberar acetilcolina de terminales nerviosas. La acetilcolina liberada se une a un receptor muscarínico presente en el músculo liso de la vejiga para causar la contracción del músculo liso de la vejiga (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121–127 (2010)). Los receptores muscarínicos están clasificados en la actualidad en cinco subtipos, M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , y M_5 , y se ha sabido que los subtipos que participan en la contracción en el músculo liso de la vejiga es principalmente M_3 (Pharmacological Reviews, 50: pp.279–290 (1998); The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627–10632 (2002)).

Como un fármaco terapéutico para una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga durante la evacuación, se han conocido el cloruro de betanecol el cual es un agonista del receptor muscarínico no selectivo y el bromuro de distigmina el cual es un inhibidor de colinesterasa. Sin embargo, se ha sabido que estos fármacos tienen efectos colaterales colinérgicos tales como diarrea, dolor abdominal, y transpiración. Por añadidura, puede haber casos en los que la crisis

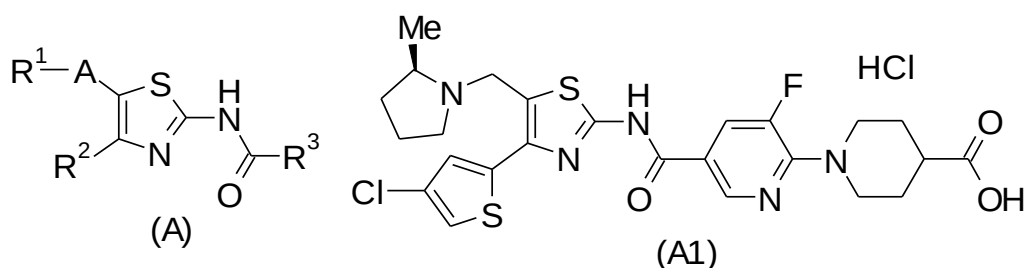
colinérgica ocurre como un efecto colateral serio, los cuales requieren atención durante el uso (Ubretid (marca registrada), comprimido 5 mg, inserto de paquete, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., y Besacholine (marca registrada) polvo 5%, inserto de paquete, Eisai Co., Ltd.).

Por otro lado, como una causa de un aumento en la resistencia uretral, es bien conocida la disfunción de evacuación asociada con hiperplasia prostática benigna, la cual es caracterizada porque la uretra está parcialmente ocluida por agrandamiento nodular del tejido prostático. En la actualidad, se ha utilizado un antagonista del receptor α_1 adrenérgico como un fármaco terapéutico para la disfunción de evacuación asociada con la hiperplasia prostática benigna (Pharmacology, 65: pp. 119–128 (2002)). Por otro lado, la eficacia del antagonista del receptor α_1 de adrenalina para la disfunción de evacuación que no está asociada con la hiperplasia prostática benigna no es clara, en comparación con la eficacia contra la disfunción de evacuación que está asociada con la hiperplasia prostática benigna (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121–127 (2010)).

Por añadidura, para la disfunción de evacuación causada por una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento en la resistencia uretral, puede observarse en algunos casos orina residual después de la evacuación. El aumento de la orina residual puede causar una disminución en la capacidad de la vejiga efectiva, y así puede causar síntomas de vejiga hiperactiva tales como en la frecuencia urinaria o síntomas severos tal como hidronefrosis en algunos casos.

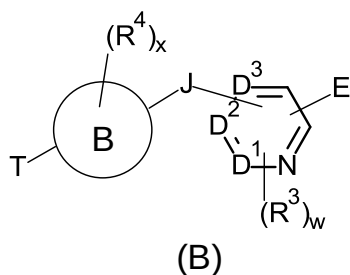
Ha habido una demanda de un fármaco terapéutico más eficaz para dichas enfermedades de vejiga/uretra debido a una disminución en la fuerza contráctil de la vejiga o un aumento en la resistencia uretral durante la evacuación, o sus síntomas (Reviews in Urology, 15: pp. 11–22 (2013)).

El Documento de Patente 1 revela que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (A) incluyendo un compuesto de la fórmula (A1) abajo, el cual es descrito en el Ejemplo 315, tiene una actividad proliferativa de células Ba/F3 a través de un virus de leucemia c-mieloproliferativa humano tipo P (c-Mpl), y tiene actividad que incrementa los trombocitos.



(en la cual R^3 representa un anillo hetero aromático el cual puede estar sustituido, o similar. Para los otros símbolos, consultar la publicación de patente).

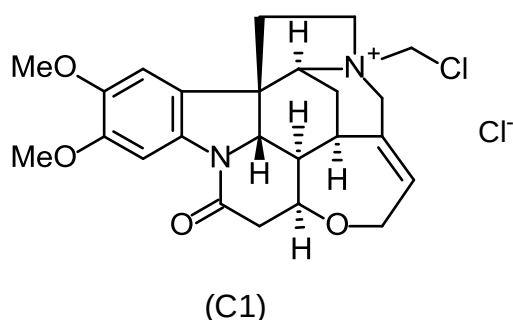
El Documento de Patente 2 revela que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B) tiene una acción activadora de la ruta AMPK.



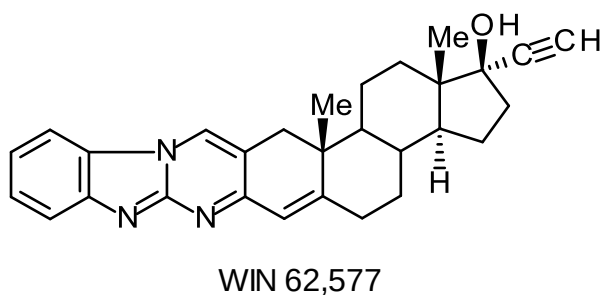
(en la cual el Anillo B representa un heteroarileno o similar, J representa $-NR^{13}C(O)-$ o similar, D^1 , D^2 y D^3 cada uno representa N, CH, o similar, E representa $-NR^1R^2$ o similar, y R^1 y R^2 pueden combinarse con un

átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterocicloalquilo el cual puede ser sustituido. Para los otros símbolos, consultar esta publicación).

El Documento No Patente 1 revela que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C1) es un mejorador alostérico de un receptor M₃ muscarínico.



El Documento No Patente 2 revela que WIN 62,577 representado por la siguiente fórmula es un antagonista del receptor NK1 de rata y, al mismo tiempo, un mejorador alostérico de un receptor muscarínico.



Técnica Relacionada

Documento de Patente

WO 2005/007651

WO 2012/016217

Molecular Pharmacology, 55: pp 778–786 (1999)

Molecular Pharmacology, 62: pp 1492–1505 (2002)

Descripción de la Invención

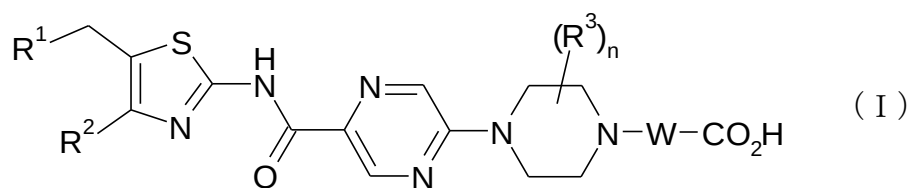
Problemas a Ser Resueltos por la Invención

La presente invención provee un compuesto novedoso el cual se espera que sea un ingrediente activo para una composición farmacéutica, en particular, para una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico, el cual actúa como un modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 .

Modo de Resolver los Problemas

Los presentes inventores han descubierto que un derivado de tiazol sustituido con pirazinilcarbonilamino en la posición 2 es un excelente modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 y se espera que sea un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones 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 la fórmula (I) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.



(donde

R^1 es $-N(-R^{11})(-R^{12})$, o amino cíclico el cual puede ser sustituido,

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido, o cicloalquilo C_{3-8} el cual puede ser sustituido,

R^2 es arilo el cual puede ser sustituido, anillo hetero- aromático monocíclico el cual puede ser sustituido, o anillo hetero- aromático bicíclico el cual puede ser sustituido,

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

W es alquilenos C_{1-6} , y

n es un número entero de 0 a 4).

Adicionalmente, a menos que se describa específicamente lo contrario, cuando los símbolos en una fórmula en la presente memoria descriptiva son también utilizados en otras fórmulas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

Adicionalmente, el Documento de Patente 1 no describe un compuesto específico el cual es un compuesto de la fórmula (A) donde R^3 es pirazinilo, y tampoco describe ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de la vejiga / uretrales.

Por añadidura, el Documento de Patente 2 no describe un compuesto específico el cual es un compuesto de la fórmula (B) donde el anillo B es tiazol, y tampoco describe ni sugiere una acción sobre un receptor muscarínico o una acción sobre enfermedades de la vejiga / uretrales.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por añadidura, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con contracciones de la

vejiga por un receptor muscarínico M_3 , que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Por añadidura, la presente invención se refiere a un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con contracciones de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 , que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la manufactura de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario relacionadas con contracciones de la vejiga por un receptor muscarínico M_3 ; uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario relacionadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico; el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario relacionadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico; y un método para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario relacionadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Adicionalmente, el “sujeto” es un ser humano o un animal no humano que necesita de prevención o tratamiento, y en una realización, un ser humano que necesita de prevención o tratamiento.

Efectos de la Invención

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 , y por ende puede utilizarse como un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico.

Realizaciones para Llevar a Cabo la Invención

En adelante, la presente invención será descrita en detalle.

En general, el modulador alostérico positivo es un compuesto que se une a un sitio alostérico diferente de un sitio de unión del ligando, y tiene un efecto de aumento de la afinidad de un agonista a un receptor causando principalmente un cambio estructural en un receptor, y cambiando de ese modo el nivel de señal de la actividad agonista. En el cuerpo viviente, el modulador alostérico positivo no exhibe un efecto agonista por sí mismo, y aumenta el efecto de un agonista endógeno. Los ejemplos de las ventajas del modulador alostérico positivo sobre los agonistas incluyen (1) evitar los efectos secundarios puesto que el modulador alostérico positivo exhibe un aumento de la estimulación del agonista endógeno de manera dependiente (2) tener una posibilidad de obtener selectividad elevada para el subtipo puesto que el modulador alostérico positivo se une a un sitio que no es un sitio de unión del ligando, y (3) menos probabilidad de causar desensibilización, lo cual puede observarse con los agonistas (Pharmacological Reviews, 63: pp. 59–126 (2011)).

En la presente memoria descriptiva, el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 significa un compuesto el cual aumenta un efecto por medio del receptor muscarínico M_3 de un modo dependiente de la estimulación del agonista o dependiente de la estimulación nerviosa. Por consiguiente, solamente durante la evacuación, se espera el efecto sobre el aumento de la contracción de la vejiga y el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 es posiblemente útil como un agente para mejorar diversos síntomas asociados con la disfunción de evacuación. Adicionalmente, mediante dicha acción específica durante la evacuación, se espera que sea posible evitar los efectos colaterales colinérgicos, que se sabe que son inducidos con el cloruro de betanecol y el bromuro de distigmina. Adicionalmente, puesto que el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 aumenta la fuerza

contráctil de la vejiga durante la evacuación, se puede esperar además un efecto en la disfunción de evacuación que es causado por un incremento en la resistencia uretral. Una disminución en la orina residual por dicha mejora de la disfunción de evacuación conduce a un incremento en la capacidad efectiva de la vejiga, y por ende, se puede estar que mejore las funciones de almacenamiento de orina así como también que evite el trastorno renal. Por consiguiente, se espera que el modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 sea útil como un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario relacionadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico. Los presentes inventores han descubierto, recientemente, un compuesto que actúa como el modulador, completando de ese modo la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de las “enfermedades de vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico” incluyen disfunción de evacuación o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, actividad insuficiente del detrusor, vejiga neurogénica, falla de relajación uretral, disinergia de esfínter uretral externo - detrusor, hiperactividad de vejiga, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos en la uretra, o trastornos similares, preferentemente, disfunción de evacuación o disfunción de almacenamiento de la orina en hipoactividad de vejiga, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, actividad insuficiente del detrusor, y vejiga neurogénica.

El “alquilo” es 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 los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, o n-hexilo; en una realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o

terc-butilo, cada uno de los cuales es alquilo C_{1-4} ; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, e isobutilo; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

El “alquileno” es alquileno lineal o alquileno ramificado. Por consiguiente, el “alquileno C_{1-6} ” es alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de los mismos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimeteletileno, o 1,1,2,2-tetrameteletileno; en una realización, alquileno C_{1-3} ; en una realización, metileno o etileno; en una realización, metileno; y en otra realización, etileno.

El “halógeno-alquilo C_{1-6} ” es alquilo C_{1-6} sustituido con por lo menos un átomo de halógeno; en una realización, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; en una realización, difluormetilo o trifluormetilo; y en una realización, trifluormetilo.

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

El “arilo” es un grupo cíclico de hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico C_{6-14} e incluye un grupo del mismo cíclico parcialmente hidrogenado, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen fenilo, naftilo, tetrahidro naftilo, indanilo, o indenilo; y en una realización, fenilo.

El “anillo hetero aromático monocíclico” es un grupo anillo hetero aromático monocíclico que tiene de 5 a 7 miembros del anillo, el cual tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno,

un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre como un átomo que constituye el anillo, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o azepanilo; en una realización, tienilo o piridilo; y en una realización, tienilo.

El “anillo hetero aromático bicíclico” es un grupo anillo hetero aromático bicíclico en el cual el anillo hetero aromático monocíclico está fusionado con un anillo de benceno o anillo hetero aromático monocíclico e incluye un grupo del anillo parcialmente hidrogenado del mismo, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, propiridilo, tienopiridilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidropropiridilo, y dihidrotienopiridilo; o en una realización, benzotienilo.

El “anillo hetero saturado” es un grupo del anillo saturado de 3 a 8 miembros, el cual tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre como un átomo que constituye el anillo, y puede ser puenteado con alquileo C_{1-6} , en el cual un átomo de azufre como el átomo constitutivo del anillo puede ser oxidado. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, tiomorfolinilo, tiazolindinilo, isotiazolindinilo, oxazolindinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatioranilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, y 1,4-dioxanilo.

El “amino cíclico” es un grupo de 4 a 7 miembros que tiene un enlace en un átomo de nitrógeno constitutivo del anillo en el anillo hetero saturado. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, o 1,4-tiazepan-4-ilo; en una realización, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, o piperazin-1-ilo; y en una realización, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo.

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

En la presente memoria descriptiva, la expresión "el cual puede ser sustituido" significa “el cual no es sustituido” o “el cual es sustituido con 1 a 5 sustituyentes”. Adicionalmente, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos del sustituyente aceptable en el “amino cíclico el cual puede ser sustituido”, el “cicloalquilo C_{3-8} el cual puede ser sustituido”, el “arilo el cual puede ser sustituido”, el “anillo hetero aromático monocíclico el cual puede ser sustituido”, y el “anillo hetero aromático bicíclico el cual puede ser sustituido” incluyen sustituyentes en el siguiente Grupo G.

Grupo G

(a) alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con por lo menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en $-OH$, $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CN$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$, y halógeno,

(b) $-OH$,

(c) $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$ el cual puede ser sustituido con por lo menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en $-OH$, $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CN$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$, y halógeno,

(d) cicloalquilo C_{3-8} ,

(e) $-O-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$,

(f) halógeno,

(g) $-CN$,

(h) $-SO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(i) $-CO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-COOH$,

(j) $-CO-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-CO-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, y $-CONH_2$,

(k) $-CO-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(l) $-SO_2-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-SO_2-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, y $-SO_2NH_2$,

(m) $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, y $-NH_2$,

(n) un anillo hetero saturado, y

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

Los ejemplos del sustituyente en el “amino cíclico el cual puede ser sustituido” incluyen además oxo ($=O$).

Adicionalmente, los sustituyentes preferidos en el “alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido” son los sustituyentes descritos en (b) a (o) del Grupo G antes mencionado.

Los ejemplos de los sustituyentes preferidos para el “amino cíclico el cual puede ser sustituido” en R^1 incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (c), (f), y (g) del Grupo G antes mencionado; en una realización, alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con por lo menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en $-OH$, $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CN$, $-SO_2-(\text{alquilo } C_{1-6})$, y halógeno; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en

alquilo C_{1-6} y halógeno–alquilo C_{1-6} ; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

Los ejemplos de los sustituyentes preferidos para el “alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido” en R^{12} incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (b) a (g), y (n) del Grupo G anterior; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-O-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, halógeno, $-CN$, y amino cíclico; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} y $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo y metoxi.

Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el “cicloalquilo C_{3-8} el cual puede ser sustituido” en R^{12} incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (c), (f), y (g) del Grupo G antes mencionado; y en una realización, alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$.

Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el “arilo el cual puede ser sustituido” en R^2 incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (d), (f), (g), y (n) del Grupo G antes mencionado; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-O-(\text{halógeno–alquilo } C_{1-6})$, halógeno, cicloalquilo C_{3-8} , y $-CN$; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} y halógeno; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluormetilo y flúor.

Los ejemplos de los sustituyentes preferibles para el “anillo hetero aromático monocíclico el cual puede ser sustituido” y “anillo hetero aromático bicíclico el cual puede ser sustituido” en R^2 incluyen, en una realización, los sustituyentes descritos en (a) a (d), (f), (g), y (n) del Grupo G antes mencionado; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,

halógeno–alquilo C_{1-6} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-O-(\text{halógeno–alquilo } C_{1-6})$, halógeno, cicloalquilo C_{3-8} , y $-CN$; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, cicloalquilo C_{3-8} , y halógeno; en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, y halógeno; y en una realización, un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluormetilo, metoxi, y cloro.

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

(1–1)

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

R^1 es

i. amino cíclico el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el Grupo G y oxo, o

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

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de los sustituyentes descritos en (b) a (o) del Grupo G, o cicloalquilo C_{3-8} el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G.

(1–2)

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

R^1 es

i. amino cíclico el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el Grupo G y oxo, o

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

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

R^{12} es alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes descritos en (b) a (g), y (n) del Grupo G.

(1-3)

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

R^1 es

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

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

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

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

(1-4)

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

(1-5)

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

(1-6)

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

(1-7)

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

(1-8)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

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

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

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

(1-9)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

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

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

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

(2-1)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

R^2 es

i. arilo el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G,

ii. anillo hetero aromático monocíclico el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G, o

iii. anillo hetero aromático bicíclico el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G.

(2-2)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

R^2 es

- i. fenilo el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G,
- ii. tienilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo G
- iii. piridilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo G, o
- iv. benzotienilo el cual puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del Grupo G.

(2-3)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

R^2 es

- i. fenilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-O-(alquilo\ C_{1-6})$, $-O-(halógeno-alquilo\ C_{1-6})$, halógeno, cicloalquilo C_{3-8} , y $-CN$,
- ii. tienilo el cual puede cada uno estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-O-(alquilo\ C_{1-6})$, cicloalquilo C_{3-8} , y halógeno,
- iii. piridilo el cual puede cada uno estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-O-(alquilo\ C_{1-6})$, cicloalquilo C_{3-8} , y halógeno, o
- iv. benzotienilo.

(2-4)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual

R^2 es

- i. fenilo sustituido dos veces con trifluormetilo y flúor,
- ii. tienilo sustituido una vez con trifluormetilo o cloro, o
- iii. piridilo sustituido dos veces con trifluormetilo y metoxi.

(2-5)

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

(2-6)

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

- i. tienilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-O-(alquilo\ C_{1-6})$, cicloalquilo C_{3-8} y halógeno, o
- ii. piridilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , $-O-(alquilo\ C_{1-6})$, cicloalquilo C_{3-8} , y halógeno.

(2-7)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es tienilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , y halógeno.

(2-8)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es tienilo el cual puede ser sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno-alquilo C_{1-6} y halógeno.

(2-9)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es tienilo el cual puede ser sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en trifluormetilo y cloro.

(2-10)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es tienilo sustituido una vez con trifluormetilo o cloro.

(2-11)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es piridilo el cual puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} y $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$.

(2-12)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es fenilo el cual puede ser sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-O-(\text{halógeno–alquilo } C_{1-6})$, halógeno, cicloalquilo C_{3-8} , y $-CN$.

(2-13)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^2 es fenilo el cual puede ser sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} y halógeno.

(2-14)

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

i. tienilo el cual puede ser sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} y halógeno, o

ii. fenilo el cual puede ser sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno–alquilo C_{1-6} y halógeno.

(3–1)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^3 's son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno alquilo C_{1-6} .

(3–2)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual R^3 es metilo.

(4–1)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual W es alquilenos C_{1-6} .

(4–2)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual W es alquilenos C_{1-3} .

(4–3)

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

(4–4)

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

(4–5)

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

(5–1)

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

(5-2)

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

(5-3)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual n es 0 o 1.

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

(6-1)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en la cual
 R^1 es según lo descrito en (1-2) anteriormente,
 R^2 es según lo descrito en (2-2) anteriormente,
 R^3 es según lo descrito en (3-1) anteriormente,
 W es según lo descrito en (4-1) anteriormente, y
 n es según lo descrito en (5-1) anteriormente.

(6-2)

El compuesto o una sal del mismo según lo descrito en (6-1) anteriormente, en donde

R^1 es según lo descrito en (1-3) anteriormente,
 R^2 es según lo descrito en (2-3) anteriormente,
 W es según lo descrito en (4-2) anteriormente, y

n es según lo descrito en (5-3) anteriormente.

(6-3)

El compuesto o una sal del mismo según lo descrito en (6-2) anteriormente, en donde

R^2 es según lo descrito en (2-4) anteriormente, y

W es según lo descrito en (4-3) con anterioridad.

(6-4)

El compuesto o una sal del mismo según lo descrito en (6-2) anteriormente, en donde

R^1 es según lo descrito en (1-6) anteriormente,

R^2 es según lo descrito en (2-14) anteriormente, y

W es según lo descrito en (4-3) con anterioridad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido {(3R)-4-[5-({5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-
 1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acético, y

ácido (4-{5-[(5-[[2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil]-4-[3-fluor-5-
 (trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}piperazin-1-il)acético.

Con relación al compuesto de la fórmula (I), los tautómeros o isómeros geométricos del mismo pueden existir, dependiendo de los tipos de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) puede ser descrito solamente en una forma de isómeros en algunos casos, pero la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Por añadidura, algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías en algunos casos, y por consiguiente, pueden existir sus isómeros ópticos. La presente invención incluye la forma aislada del isómero óptico del compuesto de la fórmula (I) o su mezcla.

Además, también se incluye en la presente invención un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto que tiene un grupo el cual puede ser convertido en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar, por solvólisis o bajo una condición fisiológica. Los ejemplos de los grupos que forman el profármaco incluyen aquellos según lo descrito en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) o "Pharmaceutical Research y

Development” (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163–198.

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

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

(Proceso de Producción)

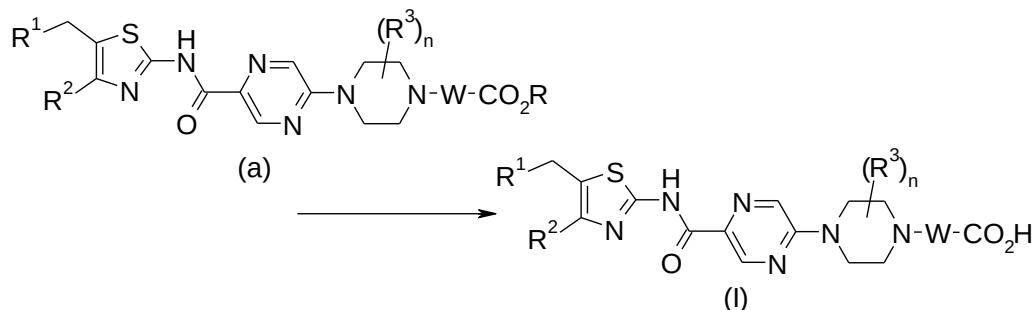
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser preparado aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, usando las características basadas en sus estructuras básicas o en los tipos de sustituyentes. En este

momento, dependiendo de los tipos de grupos funcionales, algunas veces es eficaz desde el punto de vista de las técnicas de preparación el proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo el cual es capaz de ser fácilmente convertido en el grupo funcional), durante los pasos desde los materiales de partida a los compuestos intermedios. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores según lo descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ta edición, 2006)", editado por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y similares, los cuales pueden ser apropiadamente seleccionados y empleados dependiendo de las condiciones de reacción. En estos métodos, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción, y luego, si se desea, eliminar el grupo protector.

Adicionalmente, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede ser preparado introduciendo un grupo específico durante los pasos desde los materiales de partida hasta los compuestos intermedios, del mismo modo que para los grupos protectores antes mencionados, o llevando a cabo adicionalmente la reacción usando el compuesto obtenido de la fórmula (I). La reacción puede llevarse a cabo aplicando un método conocido por un experto en la técnica, tal como esterificación común, amidación, y deshidratación.

A continuación, se describirán los métodos de preparación típicos del compuesto de la fórmula (I) y del compuesto de la fórmula (a) el cual es el compuesto de partida. Cada uno de los procesos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a los documentos anexados a la descripción de la presente. Adicionalmente, los métodos de preparación de la presente invención no se encuentran limitados a los ejemplos según lo mostrado a continuación.

(Proceso de Producción 1)

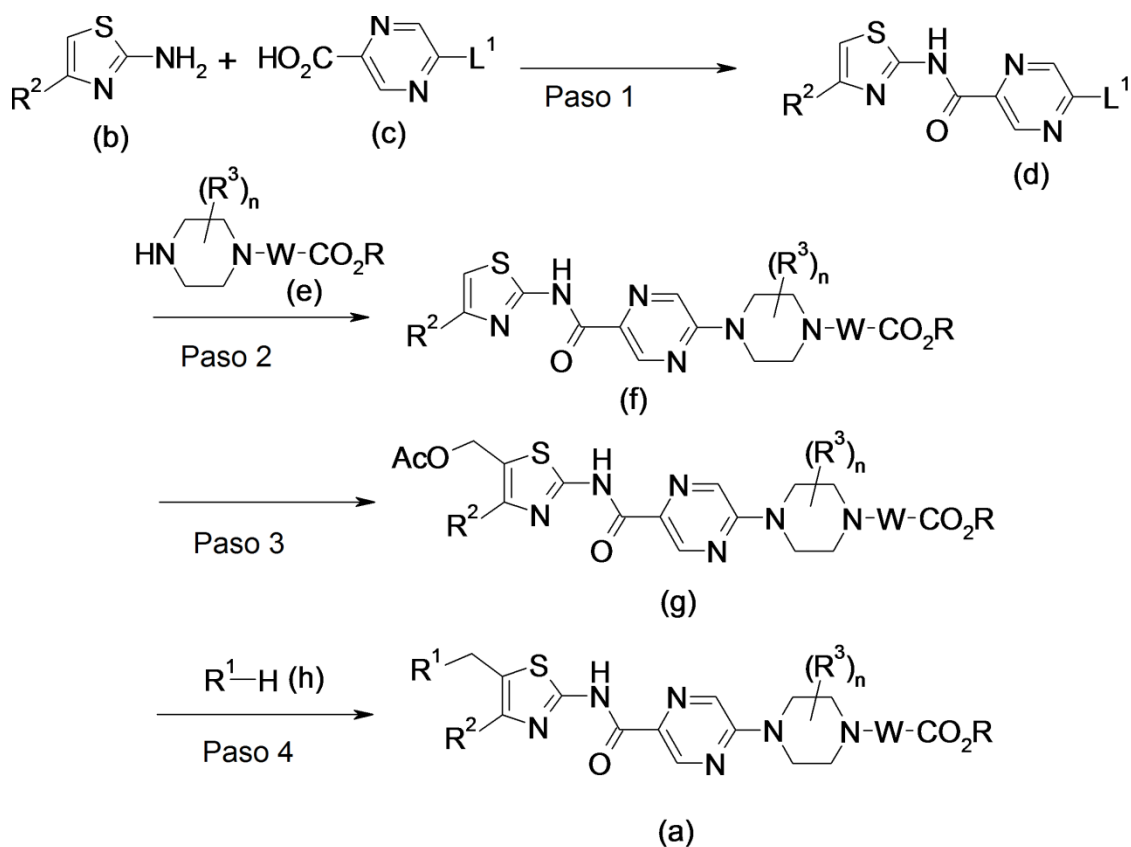


(en la cual, R representa alquilo C₁₋₆, lo cual será aplicable en lo que sigue).

Esta reacción es un método para producir un compuesto de la fórmula (I) el cual es un compuesto de la presente invención, mediante desprotección de un compuesto de la fórmula (a).

Esta reacción se lleva a cabo usando el compuesto de la fórmula (a) y un agente de desprotección en cantidades equivalentes, o ya sea en una cantidad en exceso, agitando la mezcla bajo la condición de temperatura que oscila entre enfriamiento a calentamiento a reflujo, en general durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente el cual es inerte a la reacción o sin un solvente. Los ejemplos del solvente empleado en esta invención no se encuentran particularmente limitados, aunque incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol y similares, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares. Adicionalmente, hay algunos casos en los cuales un solvente mixto del solvente y agua es altamente adecuado para la reacción. Los ejemplos del reactivo de desprotección no se encuentran particularmente limitados, aunque incluyen bases tales como una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico y similares, y ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y ácidos similares.

(Proceso de Producción 2)



(en donde, L^1 representa un grupo saliente, el cual será aplicable en lo que sigue).

Este proceso de producción es un método para producir el compuesto de la fórmula (a) el cual es un material de partida del compuesto de la fórmula (I). Aquí, los ejemplos de L^1 incluyen cloro y similares.

(Paso 1)

Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (d) sometiendo a un compuesto de la fórmula (b) y un compuesto de la fórmula (c) a una reacción de amidación.

La reacción se lleva a cabo usando la fórmula (b) y el compuesto de la fórmula (c) en cantidades equivalentes, o en una cantidad en exceso, agitando la mezcla bajo la condición de temperatura que oscila entre enfriamiento insuficiente

a calentamiento insuficiente, preferentemente a -20°C hasta 60°C , en general durante 0,1 horas hasta 5 días, en un solvente el cual es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del solvente utilizado en esta invención no se encuentran particularmente limitados, aunque incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetil éter y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del reactivo de condensación incluyen 1-(3-dimetilamino propil)-3-etilcarbodiimida o un clorhidrato de la misma, dicitclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, azida difenilfosfórica, oxiclورو de fósforo, hexafluorofosfato de N-[[[(1Z)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino}oxi)(morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetanaminio (COMU), y similares, aunque no están limitados a los mismos. Puede ser preferible en algunos casos para la reacción el uso de un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol), y puede ser ventajoso en algunos casos para el progreso uniforme de la reacción el llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

Por añadidura, también puede utilizarse un método en el cual el ácido carboxílico (c) es convertido en su derivado reactivo, y luego el derivado reactivo se hace reaccionar con la amina (b). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros ácidos obtenidos mediante la reacción con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o similar, anhídridos ácidos mixtos obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o

similar, y ésteres activos obtenidos por condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar. La reacción de estos derivados reactivos y el compuesto (b) puede llevarse a cabo bajo la condición de temperatura que va desde subenfriamiento hasta subcalentamiento, preferentemente a -20°C hasta 60°C , en un solvente el cual es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

[Referencias]

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

“Courses in Experimental Chemistry (quinta edición)” editado por The Chemical Society of Japan (La Sociedad de Químicos del Japón), Vol. 16 (2005) (Maruzen).

(Paso 2)

Este paso es un paso para preparar un compuesto de la fórmula (f) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (d) con un compuesto de la fórmula (e).

Esta reacción se lleva a cabo usando la fórmula (d) y el compuesto de la fórmula (e) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los dos en una cantidad en exceso, agitando la mezcla bajo la condición de temperatura que oscila entre subenfriamiento a subcalentamiento a reflujo, preferentemente a 0°C hasta 80°C , en general durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente el cual es inerte a la reacción o sin un solvente. Los ejemplos del solvente empleado en esta invención no están particularmente limitados, aunque incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares,

N,N–dimetilformamida, N–metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Puede resultar ventajoso en algunos casos para la buena marcha de la reacción el llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N–diisopropiletilamina, N–metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

[Documento]

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

“Courses in Experimental Chemistry (quinta edición)” editado por The Chemical Society of Japan (Sociedad Química de Japón), Vol. 14 (2005) (Maruzen).

(Paso 3)

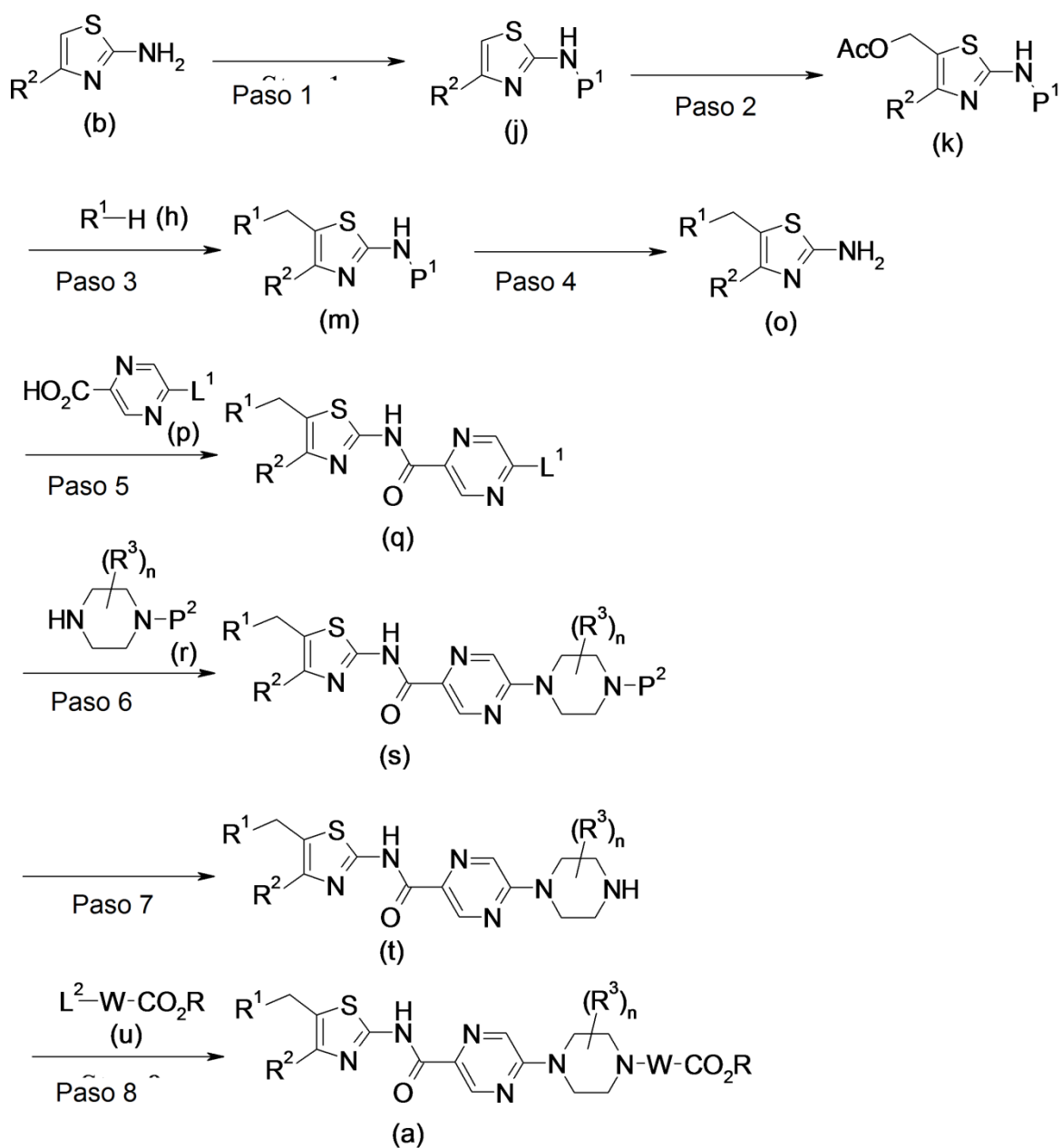
Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (g) mediante la introducción de un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol en el compuesto de la fórmula (f). El compuesto de la fórmula (f) se hace reaccionar con una solución acuosa de formaldehído o paraformaldehído en presencia de un solvente de ácido acético, lo cual puede llevarse a cabo bajo la condición de temperatura que oscila entre temperatura ambiente a subcalentamiento a reflujo. Adicionalmente, la reacción también puede llevarse a cabo agregando ácido acético en un solvente el cual es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares, en lugar del solvente de ácido acético. Adicionalmente, la reacción también puede llevarse a cabo agregando además anhídrido acético.

(Paso 4)

Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (g) con un compuesto de la fórmula (h) bajo una condición básica. La presente reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (g) con el compuesto de la fórmula (h) en presencia de una base orgánica tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, en un solvente orgánico el cual es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Adicionalmente, el compuesto de la fórmula (h) también puede utilizarse en una cantidad en exceso en lugar de la base orgánica. La reacción puede llevarse a cabo bajo la condición de temperatura que oscila entre subenfriamiento hasta temperatura ambiente; entre temperatura ambiente y subcalentamiento; o entre temperatura ambiente y subreflujo.

Adicionalmente, el compuesto de la fórmula (a) puede ser obtenido directamente mientras no se aísla el compuesto de la fórmula (g) agregando el compuesto de la fórmula (h) en la mezcla de reacción del Paso 3.

(Proceso de Producción 3)



(en donde, P^1 y P^2 cada uno representa un grupo protector, y L^2 representa un grupo saliente).

Este proceso de producción es otro método de preparación para el compuesto de la fórmula (a), el cual es un material de partida del compuesto de la fórmula (I). En la presente, como los grupos protectores representados por P^1 y P^2 , pueden utilizarse los grupos de grupos amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, cuarta edición, John Wiley &

Sons Inc., 2006, y similares. Los ejemplos del P^1 incluyen acetilo, trifluoracetilo y similares, los ejemplos de P^2 incluyen t-butoxicarbonilo y similares, y los ejemplos de L^2 incluyen bromo y similares.

(Paso 1)

Este paso es un paso de protección del grupo amino del compuesto (b). En la presente, la presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Paso 2)

Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (k) mediante la introducción de un grupo acetoximetilo en la posición 5 de tiazol en un compuesto de la fórmula (j). Las condiciones de la reacción son las mismas que en el Paso 3 del Proceso de Producción 2.

(Paso 3)

Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (m) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (h) y un compuesto de la fórmula (k) bajo una condición básica. Las condiciones de la reacción son las mismas que en el Paso 4 del Proceso de Producción 2.

(Paso 4)

Este paso es un paso de desprotección de un grupo protector P^1 de un grupo amino del compuesto (m). En la presente, la presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Paso 5)

Este paso es un paso de obtención de un compuesto de la fórmula (q) sometiendo a un compuesto de la fórmula (o) y un compuesto de la fórmula (p) a

una reacción de amidación. Las condiciones de la reacción son las mismas que en el Paso 1 del Proceso de Producción 2.

(Paso 6)

Este paso es un paso de preparación de un compuesto de la fórmula (s) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (q) con un compuesto de la fórmula (r). Las condiciones de la reacción son las mismas que en el Paso 2 del Proceso de Producción 2.

(Paso 7)

Este paso es un paso de desprotección de un grupo protector P² de un compuesto de la fórmula (s).

Este paso puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Wuts y Greene, cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006".

(Paso 8)

Este paso es un paso de obtención del compuesto de la fórmula (a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (t) y un compuesto de la fórmula (u). La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto (t) y el compuesto (u) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los dos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla bajo la condición de temperatura que oscila entre subenfriamiento a subcalentamiento a reflujo, preferentemente a 0°C hasta 100°C, en general durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente el cual es inerte a la reacción, o sin un solvente. Los ejemplos del solvente empleado en esta invención no se encuentran particularmente limitados, aunque incluyen a los hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-

metilpirrolidona, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso en algunos casos para la buena marcha de la reacción, el llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

[Documentos]

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

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

El compuesto de la fórmula (I) es aislado y purificado como su compuesto libre, o una sal, un hidrato, un solvato, o sustancia polimorfa cristalina de los mismos. La sal del compuesto de la fórmula (I) también puede ser preparada mediante un método convencional.

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

Se pueden preparar diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado, o pueden ser separados por separación usando diferencias en las propiedades físico-químicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden ser obtenidos por medio de métodos de resolución óptica generales de compuestos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional introduciendo el compuesto en una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activo; cromatografía usando una columna quiral o similar; y otros), o también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida apropiado ópticamente activo.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) fue confirmada mediante el siguiente ensayo.

Ejemplo de Ensayo 1: Evaluación de la Actividad del Modulador Alostérico Positivo del Receptor Muscarínico M₃

a) Construcción de Vector Que Expresa Receptor Muscarínico M₃ Humano

Un gen del receptor muscarínico M₃ humano (Nº de Acceso al GenBank: NM_000740.2) fue introducido en un vector de expresión pcDNA3.1TM (Life Technologies).

b) Construcción de Células Que Expresan Establemente el Receptor Muscarínico M₃ Humano

Un vector que expresa un receptor muscarínico M₃ humano fue introducido en una célula CHO–K1 (ATCC No.: CCL–61). La introducción se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones adjuntas, usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) Reactivo 2000 (Life Technologies). Las células se incubaron en un Medio Modificado Esencial Mínimo Eagle alfa (α –MEM) incluyendo glutamina 2 mM, 10% suero bovino fetal, y 2,0 mg/mL de Geneticina (marca registrada) (Life Technologies) durante 4 semanas para adquirir un clon resistente al fármaco.

c) Medición de Concentración Intracelular de Ca²⁺

Las células obtenidas en b) anterior fueron suspendidas en un α –MEM incluyendo glutamina 2 mM, suero bovino fetal al 10%, y 0,2 mg/mL de Geneticina (marca registrada) a la cantidad de $1,2$ a $1,5 \times 10^4$ células/ pocillo el día antes del experimento, dispensado en una placa de 384 pocillos (Modelo No. 355962, BD Biosciences), y se incubó durante toda la noche a 37°C y 5% de CO₂. El medio fue reemplazado con un buffer de carga (un buffer de ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés), 1 g/L de BSA, HEPES 20 mM (pH 7,5), y 2,5 mM de probenecid) que incluye 3,1 μ M de Fluo 4–AM (Dojindo

Laboratories), y se incubó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, las células se lavaron con un lavador de placas ELx405TM (BIO–TEK Instrument, Inc.) que contaba con el buffer de ensayo, y colocadas en un sistema de medición de la concentración de Ca^{2+} intracelular (FLIPR^{tetra} (marca registrada), Molecular Device Co.). Las sustancias de ensayo (concentración final de 1 μM o 10 μM) y carbacol (Sigma, concentración final de 0,0024 nM a 10 μM) las cuales habían sido disueltas cada una en el buffer de ensayo por adelantado se colocaron en un FLIPR^{tetra} (marca registrada). Las sustancias de ensayo fueron agregadas a las células en el dispositivo y luego de alrededor de 5 minutos, se agregó carbacol a las células. Se midió una tasa de aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular por carbacol (longitud de onda de excitación de 470 nm a 495 nm y una longitud de onda por fluorescencia de 515 nm a 575 nm).

Para la actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 , se utilizó como un índice una desviación hacia un lado de concentración inferior de una curva de respuesta a la concentración del carbacol por la sustancia de ensayo. Es decir, se tomó un valor mínimo en la respuesta al carbacol como 0%; se tomó un valor máximo en la respuesta a carbacol como 100% de la curva de respuesta a la concentración de carbacol; se calculó la concentración de carbacol que exhiben una respuesta del 50% como un valor de EC_{50} , usando un método de regresión no lineal del modelo Sigmoid–Emax, y así, se determinó la actividad del modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 dividiendo el valor de EC_{50} de carbacol en ausencia de la sustancia de ensayo por el valor de EC_{50} de carbacol en presencia de la sustancia de ensayo. Por ejemplo, cuando el valor de EC_{50} de carbacol en ausencia de la sustancia de ensayo fue de 0,1 μM y el valor de EC_{50} de carbacol en presencia de la sustancia de ensayo fue de 0,01 μM , el valor de la actividad del modulador

alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 se vuelve 10, lo que muestra que la sustancia de ensayo causa una desviación de 10 veces en el valor de EC_{50} hacia el lado de concentración baja. En las Tablas que aparecen a continuación, las columnas de 10 μM (desviación en veces) muestran los valores en un caso en el cual la sustancia de ensayo es agregada a una concentración final de 10 μM y las columnas de 1 μM (veces de desviación) muestran los valores en un caso en el cual se agrega la sustancia de ensayo hasta una concentración final de 1 μM .

Ejemplo de ensayo 2: Evaluación de la actividad proliferativa de células Ba/F3 humanas con C-Mpl introducido

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

Como control positivo, se utilizó el clorhidrato de ácido 1-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil)-3-fluorpiridin-2-il)piperidin-4-carboxílico descrito como Ejemplo 315 en el Documento de Patente 1, representado por la fórmula (A1) anteriormente. Adicionalmente, se sabe que el compuesto tiene una buena actividad proliferativa de células Ba/F3 humanas con c-Mpl introducido según lo descrito en la Tabla 1 en el Documento de Patente 1.

a) Construcción de Vector Que Expresa el Receptor c-Mpl Humano

Se transfectó un gen del receptor c-Mpl humano (No. de Acceso a GenBank: M90102.1) en un vector de expresión pEF-BOS (Nucleic Acids Research, 18: pp 5322 (1990)).

b) Construcción de Célula Que expresa Establemente Receptor c-Mpl Humano

Se introdujo un vector que expresa un receptor c-Mpl humano en una célula Ba/F3 ([RIKEN BRC](#): RCB0805). Para la introducción se utilizó un método de electroporación. Se colocaron pEF-BOS-c-mpl (10 μg), pSV2bsr (1 μg , Kaken

Pharmaceutical Co., Ltd.) y 1×10^7 de células Ba/F3 en cubetas con un ancho de espacio vacío de 0,4 cm y se sometieron a electroporación bajo una condición de 1.5 kV (25 μ F) en un Gene Pulser (marca registrada) (BioRad). Las células se incubaron en un medio RPMI–1640 suplementado con un medio acondicionado con WEHI al 0,5% (BD Biosciences) y suero bovino fetal al 10% durante 3 días, y a continuación, las células se incubaron durante 30 días en un medio RPMI–1640, al cual se le habían agregado adicionalmente 10 μ g/mL de blasticidina, adquiriendo de ese modo un clon resistente al fármaco.

c) Medición de Actividad Proliferativa Celular

Las células obtenidas en b) anterior se colocaron en un medio RPMI–1640 suplementado con un medio acondicionado con WEHI al 0,5% y suero bovino fetal al 10%, y se utilizó. El día antes del experimento, las sustancias de ensayo (concentración final de 100 nM a 10 μ M) las cuales se habían disuelto en un medio para ensayo (un medio RPMI–1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%) fueron agregadas a una placa de 384 pocillos (Modelo No. 781185, Greiner bio–one). Las células luego de que el medio haya sido reemplazado con el medio para el ensayo se colocaron en una placa de 384 pocillos a la cual se le había agregado la sustancia de ensayo, hasta 1×10^4 células/pocillo, y se incubaron durante toda la noche a 37°C y 5% de CO₂. En el día del experimento, se agregó una solución de un kit de conteo celular (Dojindo Laboratories) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos, y las células se incubaron durante alrededor de 5 horas a 37°C y 5% de CO₂. A continuación, se midió la absorbancia (una longitud de onda de absorbancia de 450 nm) de cada pocillo usando Safire² (marca registrada) (TECAN), y se utilizó como un índice para la cantidad de células. Adicionalmente, como control negativo, se preparó un pocillo al cual no se le había agregado las sustancias de ensayo.

Tomando la absorbancia del pocillo al cual no se le había agregado la sustancia de ensayo como 0% y tomando la absorbancia en un caso donde el control positivo había sido agregado a una concentración final de 1 μ M como 100%, se calculó un índice de proliferación celular (%) a partir de la absorbancia del pocillo al cual se le había agregado la sustancia de ensayo. De los resultados obtenidos, se calculó la concentración de la sustancia de ensayo que exhibe 30% de proliferación mediante un método de regresión no lineal del modelo Sigmoid–Emax como un valor EC_{30} .

Las combinaciones de la actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M_3 (veces de desviación) y la actividad proliferativa de células Ba/3 humanas con c–Mpl introducido (valor EC_{30} , nM) de algunos compuestos del Ejemplo de la presente invención se muestran en las Tablas 1 y 2. Sin embargo, Ej representa N° de Compuesto de Ejemplo según lo descrito más adelante (esto es aplicable de aquí en adelante).

Tabla 1

Ej	Ejemplo de ensayo 1		Ejemplo de ensayo 2
	10 μ M (veces de desviación)	1 μ M (veces de desviación)	EC ₃₀ (nM)
3	253	101	780
4	200	25	>3000
10	87	21	>10000
11	226	33	>10000
12	178	33	>10000
13	326	43	>10000
15	159	31	>10000
17	109	15	>10000
21	149	25	>10000
27	330	31	>10000
28	108	36	5300
33	182	40	>10000
34	116	18	>10000
41	160	43	>10000
42	141	39	>10000
43	224	76	>10000
46	199	29	>10000
48	113	27	>10000
49	224	67	>10000
50	190	108	2300
51	287	102	2600
52	196	36	>10000
54	134	36	>10000
60	235	33	9700
61	229	35	1300
62	195	37	>10000
63	186	39	>10000
64	128	23	>10000
65	90	24	>10000
67	114	40	>10000
69	177	27	>10000

Tabla 2

Ej	Ejemplo de ensayo 1		Ejemplo de ensayo 2
	10 μ M (veces de desviación)	1 μ M (veces de desviación)	EC ₃₀ (nM)
71	151	28	>10000
72	152	31	>10000
79	171	60	1800
81	94	89	500
82	43	11	>10000
91	139	19	>10000
92	203	30	>10000
95	233	91	3000
97	121	55	2800
100	229	82	3200
101	112	64	2700
103	307	202	1700
104	195	75	>10000
106	270	41	>10000
107	318	73	>10000
108	169	56	>10000
109	191	30	>10000
111	627	203	5000
118	167	57	>10000
119	503	110	>10000
124	101	28	>10000
126	318	79	>10000
128	192	73	8000
129	148	67	>10000
130	151	95	>10000
132	41	15	>10000
133	164	30	>10000
135	204	25	>10000
140	158	28	>10000
141	159	45	>10000
142	160	52	4700
143	81	65	7800

En el Ejemplo de ensayo 1, un número sustancial de los compuestos de Ejemplo los cuales habían sido sometidos al presente ensayo desviaron los valores EC_{50} hasta casi 100 veces o más hacia un lado de concentración inferior cuando se agregan a 10 μM , y desviaron los valores EC_{50} hasta casi 10 veces o más hacia un lado de concentración más baja cuando se agregan a 1 μM . Adicionalmente, para algunos compuestos de Ejemplo de la presente invención, desde el punto de vista de que los compuestos solos no cambian la concentración de Ca^{2+} intracelular, se descubrió que estos compuestos no tienen actividad agonística hacia el receptor muscarínico M_3 .

Por añadidura, en el Ejemplo de ensayo 2, se descubrió que una cantidad sustancial de los compuestos de Ejemplo que habían sido sometidos al presente ensayo tienen una actividad proliferativa de células Ba/F3 humanas con c-Mpl introducido débil o no la tienen.

El compuesto de la presente invención se utiliza como un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico, como un modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 , y por ende preferentemente tiene una acción plaquetaria aumentada débil o ninguna en base a la actividad proliferativa de células Ba/F3 c-Mpl introducido.

Por otro lado, la Tabla 1 del Documento de Patente 1 antes mencionado describe que el compuesto de Ejemplo 315 representado por la fórmula (A1) anterior tiene 3.2 nM de valor EC_{30} de acción de proliferación de células Ba/F3 c-Mpl introducido.

Ejemplo de ensayo 3: Efecto sobre la Contracción Inducida por Estimulación del campo eléctrico en Vejiga Aislada de Rata

Como un efecto sobre la contracción de vejiga dependiente de la estimulación nerviosa in vitro, se midió el efecto sobre los compuestos de los

Ejemplos de la presente invención en la contracción inducida por estimulación del campo eléctrico de la vejiga aislada de rata mediante el siguiente método. Es decir, se preparó una muestra de vejiga que tiene un ancho de aproximadamente 2 mm y un largo de alrededor de 10 mm en la dirección longitudinal de la vejiga aislada de una rata hembra Sprague–Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.). La muestra de vejiga preparada fue suspendida en un baño orgánico llenado con 10 mL de una solución Krebs–Henseleite. La solución Krebs–Henseleite fue aireada a 95% de O₂ y 5% de CO₂, y se mantuvo a 37°C. Luego de llevar a cabo la estabilización a una tensión inicial de 1 g, se provocó la contracción dos veces con KCl 60 mM. Después de la estabilización de la muestra con una solución Krebs–Henseleite, se provocó la contracción llevando a cabo la estimulación del campo eléctrico a 20 V con un dispositivo de estimulación eléctrica (Nihon Kohden) (una frecuencia de estimulación de 8 Hz, una anchura de pulso de 0,3 mseg, y un tiempo de estimulación de 10 segundos). Repitiendo la estimulación eléctrica transmural en un intervalo de 2 minutos, se ajustó un voltaje para obtener una altura de contracción de aproximadamente 50% de la respuesta contráctil a 20 V. Luego de estabilizarse la contracción por estimulación del campo eléctrico, se agregaron 10 µL de las sustancias de ensayo disueltas en sulfóxido de dimetilo 100% por adelantado (concentraciones finales de 3 µM, 10 µM, y 30 µM). Las sustancias de ensayo fueron administradas acumulativamente a las siguientes concentraciones luego de estabilizarse la respuesta contráctil a la baja concentración. La respuesta se llevó a una computadora personal a través de un PowerLab (marca registrada) (AD Instruments, Inc.), y se analizó por LabChart (marca registrada) (AD Instruments, Inc.). Cuando se calculó el área bajo la respuesta (área bajo la curva, AUC (por sus siglas en inglés) en cada respuesta contráctil y el valor antes del tratamiento con la sustancia de ensayo se registró como 100%, se calculó el índice de aumento (% de pre) de las

contracciones de vejiga aislada después del tratamiento con la sustancia de ensayo.

Los índices de aumento de las contracciones de las vejigas aisladas en 10 μ M de algunos compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 3.

Por añadidura, se confirmó que todos los compuestos de Ejemplo los cuales han sido sometidos al presente ensayo, no causan contracción en un estado en el cual no hay estimulación eléctrica y los compuestos por sí solos no muestran una acción de contracción de vejiga.

Tabla 3

Ej.	Índice de Aumento (% de pre) de contracciones de vejigas aisladas
3	152
10	161
11	123
13	126
15	124
21	141
28	123
34	137
42	158
43	179
46	132
48	143
49	153
50	183
51	151
52	132
60	144
61	176
64	162
65	127
67	116
72	157
82	158
95	150
109	183
119	154
124	132
133	151
135	139
140	161
141	121
142	196
143	140

A partir de lo expuesto, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos por si solos, los cuales habían sido sometidos al presente ensayo, no causan una

acción de contracción en la vejiga de rata aislada, pero tienen una acción de aumento de la contracción inducida por estimulación del campo eléctrico.

Ejemplo de ensayo 4: Efecto sobre la Elevación de la Presión Intravesical Inducida por Estimulación del Nervio Pudendo en Ratas Anestesiadas

El efecto de los compuestos de los Ejemplos de la presente invención en la elevación inducida por estimulación eléctrica del nervio pudendo de la presión intravesical usando ratas como una acción de contracción de vejiga dependiendo de estimulación nerviosa in vivo se midió mediante el siguiente método. Es decir, se utilizaron ratas hembras SD (Japan SLC, Inc.) y se diseccionó su abdomen inferior en la línea media bajo anestesia pentobarbital (50 mg/kg ip). Luego de ligar y cortar el uréter en ambos lados, se insertó una cánula (PE-50) para medir la presión intravesical en la vejiga desde la abertura uretral externa y se fijó con un clip. Después de inyectar alrededor de 200 μ L de solución salina a través de la cánula que había sido insertada en la vejiga, se conectó el otro lado a un transductor de presión para medir la presión intravesical. Bajo una observación con microscopio estereoscópico, se peló el nervio pudendo en la proximidad de la vejiga y se colocó un electrodo para la estimulación nerviosa (unique Medical). La cavidad abdominal se llenó con aceite mineral (MP BIOMEDICALS). Después de colocar en un período de estabilización posoperatorio, el nervio pudendo fue sometido a estimulación eléctrica (voltaje de la estimulación: 10 V, frecuencia de la estimulación: 8 Hz, ancho de pulso: 0,3 mseg, y tiempo de estimulación: 10 segundos) para producir la elevación de la presión intravesical, usando un estimulador eléctrico (Nihon Kohden). Mediante la repetición de la estimulación eléctrica a un intervalo de 2 minutos mientras se regula el voltaje, se reguló el voltaje para producir una elevación del 50% al 70% de la presión intravesical producida a 10 V. A continuación, mediante la repetición de la estimulación eléctrica a un intervalo de 10 minutos, el incremento en la presión intravesical por

estimulación eléctrica se estabilizó tres veces o más, y la sustancia de ensayo (una cantidad de administración de 3 mg/kg) fue luego administrada desde el catéter colocado en la vena a un volumen de 1 mL/kg, midiendo así un efecto de la elevación de la presión intravesical de la sustancia de ensayo durante 1 hora. La sustancia de ensayo se disolvió en agua suplementada con 10% de sulfóxido de dimetilo y 10% de Cremofor.

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

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

Tabla 4

Ej.	Tasa de incremento (% de pre) de presión intravesical
3	251
10	145
11	132
13	132
15	142
21	155
28	184
34	134
42	149
43	125
46	126
48	121
49	172
50	207
51	223
52	129
60	130
61	129
64	135
65	128
67	126
72	155
82	138
95	239
109	180
119	173
124	143
133	150
135	168
140	148
141	175
142	199
143	172

Adicionalmente, se confirmó que los compuestos de Ejemplo evaluados en el presente ensayo no causan una elevación de la presión intravesical en un

estado en el cual no se proporciona estimulación eléctrica, y los compuestos por sí solos no muestran elevación de la presión intravesical.

A partir de lo expuesto, se confirmó que los compuestos de Ejemplo enlistados en la Tabla 4 por sí solos no muestran elevación de la presión intravesical pero tienen una actividad de aumento del efecto sobre la elevación inducida por estimulación eléctrica del nervio pudiendo de la presión intravesical en las ratas anestesiadas.

Como se muestra en los resultados de cada uno de los ensayos anteriores, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene actividad moduladora alostérica positiva del receptor muscarínico M_3 , y adicionalmente, aumenta la contracción de la vejiga en forma dependiente de la estimulación nerviosa in vitro, así como también realza una elevación en la presión intravesical en forma dependiente de la estimulación nerviosa in vivo. Por consiguiente, el compuesto de la fórmula (I) puede ser utilizado para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico, en particular, disfunción de evacuación o disfunción en el almacenamiento de orina en las enfermedades de la vejiga / uretra. El compuesto de la fórmula (I) puede ser utilizado para prevenir o tratar, por ejemplo, la disfunción de evacuación o disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, actividad insuficiente del detrusor, vejiga neurogénica, falla de relajación uretral, disinergia de esfínter uretral externo - detrusor, hiperactividad de vejiga, frecuencia urinaria, nicturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, y cálculos en las vías urinarias. En particular, el compuesto de la fórmula (I) puede ser utilizado para prevenir o tratar la disfunción de evacuación o la disfunción de almacenamiento de orina en vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, actividad insuficiente del detrusor, y vejiga neurogénica.

Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un fármaco terapéutico que es más excelente en cuanto a la seguridad desde el punto de vista de que el compuesto por sí solo no muestra un efecto agonista sobre un receptor muscarínico M_3 , aunque muestra un efecto sobre el aumento de la contracción de vejiga dependiente de la estimulación nerviosa, y por consiguiente, pueden evitarse los efectos secundarios colinérgicos que han sido informados en los fármacos existentes.

Se puede preparar una composición farmacéutica que incluye uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula (I) como un ingrediente activo usando un excipiente el cual es generalmente utilizado en la técnica, es decir, un excipiente para una preparación farmacéutica, un portador para una preparación farmacéutica, y similares, de acuerdo con un método generalmente empleado.

La administración puede lograrse ya sea por administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o por medio de administración parenteral mediante inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas de transmucosa, parches de transmucosa, inhaladores, y similares.

Como una composición sólida para la administración oral, se emplean comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En ese tipo de composición sólida, se mezcla un tipo o dos o más tipos de ingredientes activos con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos tales como un lubricante, un agente de desintegración, o un agente que asiste a la solubilización. En caso necesario, los comprimidos o píldoras pueden ser recubiertos con un azúcar o con una película de una sustancia de recubrimiento gástrica o entérica.

La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elíxires, o similares, farmacéuticamente aceptables, e incluyen además diluyentes generalmente empleados, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede incluir además agentes auxiliares tales como un agente que asiste a la solubilización, un agente humectante, y un agente de la suspensión, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes y antisépticos, además del diluyente inerte.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones, o emulsiones en solución acuosas o no acuosas estériles. El solvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina. Los ejemplos del solvente no acuoso incluyen alcoholes tal como etanol. Dicha composición puede incluir además un agente de la tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, o un agente que asiste a la solubilización. Estos son esterilizados, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación de un bactericida, o irradiación. Adicionalmente, pueden utilizarse además preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiéndola en agua estéril o en un solvente estéril para inyección con anterioridad a su uso.

Los ejemplos del agente para uso externo incluyen ungüentos, yesos duros, cremas, jaleas, cataplasmas, sprays y lociones. El agente contiene además bases para ungüentos generalmente empleadas, bases para lociones, preparaciones, suspensiones, emulsiones, o similares, líquidas acuosas o no acuosas.

Como el agente transmucosa tal como un inhalador y un agente transnasal, se emplean aquellos en la forma de un sólido, líquido o estado semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con un método conocido en la

técnica relacionada. Por ejemplo, puede agregarse apropiadamente un excipiente conocido, y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un surfactante, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similar. Para la administración, se puede emplear un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede ser administrado por sí solo o, como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo conocido o pulverizador tal como un dispositivo de inhalación de administración medida. Puede utilizarse un inhalador de polvo seco o dispositivo similar para uso de administración única o múltiples administraciones, y un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, puede estar en una forma tal como una pulverización en aerosol presurizada que utiliza un agente propulsor adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluorocarbonos, y dióxido de carbono, u otras formas.

En general, en el caso de la administración oral, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, por peso corporal, administrado en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente administrada desde aproximadamente 0,0001 mg/kg hasta 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, un agente transmucosa es administrado en una dosis entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 100 mg/kg por peso corporal, una o varias veces al día. La dosis es decidida apropiadamente como respuesta al caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, y el género, y consideraciones similares.

Si bien existen diferencias que dependen de una ruta de administración, una forma de dosificación, un sitio de administración, y un tipo de excipiente o

aditivo, una composición farmacéutica de la presente invención comprende de 0,01% en peso a 100% en peso de, como una realización, 0,01% en peso a 50% en peso de, uno o más del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo el cual es el ingrediente activo.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser empleado en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir enfermedades sobre las cuales el compuesto de la fórmula (I) se considera que muestra el efecto. Dichas preparaciones combinadas pueden ser administradas simultáneamente, o por separado y de manera continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones a ser administradas en conjunto pueden ser mezcla, o pueden ser preparadas individualmente.

Ejemplos

En lo que sigue, se describirá en forma más detallada el proceso de producción para el compuesto de la fórmula (I) con referencia a los Ejemplos. Adicionalmente, la presente invención no se encuentra limitada a los compuestos descritos en los Ejemplos que figuran a continuación. Adicionalmente, se describirán en los Ejemplos de Preparación, los procesos de producción para los compuestos de partida. Adicionalmente, los procesos de producción para el compuesto de la fórmula (I) no se encuentran limitados a los procesos de producción de los Ejemplos específicos mostrados a continuación, sino que el compuesto de la fórmula (I) puede ser preparado mediante una combinación de estos procesos de producción o mediante un método que es evidente para un experto en la técnica.

Adicionalmente, en la presente memoria descriptiva, puede utilizarse software de nomenclaturas tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced

Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de compuestos en algunos casos.

La difracción de rayos X de polvos se mide usando RINT–TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo: 300 mA, un voltaje de tubo: 50 kV, un ancho de muestreo: $0,020^\circ$, una velocidad de barrido: $4^\circ/\text{min}$, una longitud de onda: 1.54056 angstroms, y un ángulo de difracción de medición (2θ): 2.5° a 40° . Adicionalmente, un dispositivo que incluye procesamiento de datos se manipuló de conformidad con el método y procedimiento indicados en cada dispositivo.

Las válvulas obtenidas de diversos espectros pueden causar algunos errores de acuerdo con la dirección del crecimiento cristalino, tamaños de partícula, condiciones de medición, y similares en algunos casos. Por consiguiente, considerando estos errores, en la presente memoria descriptiva, la descripción de los ángulos de difracción (2θ ($^\circ$)) en los patrones de difracción de rayos X de polvos es valor medido, aunque dependiendo de las condiciones de medición, estos ángulos de difracción significan que pueden ocurrir rangos de error los cuales son generalmente aceptables y significa que son valores aproximados. En general, el rango de error del ángulo de difracción (2θ ($^\circ$)) en la difracción de rayos X de polvos es $\pm 0.2^\circ$. Sin embargo, para los patrones de difracción de rayos X de polvos, en términos de las propiedades de datos, el espaciado del reticulado cristalino y los patrones generales son importantes en la certificación de la identidad del cristal, y el ángulo de difracción y la intensidad de la difracción pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de partícula, y la condición de medición, y no deben ser interpretados de manera estricta.

Asimismo, en los Ejemplos pueden utilizarse las siguientes abreviaturas, Ejemplos de Preparación, y Tablas que aparecen más adelante en algunos casos.

EjP: N° de Ejemplo de Preparación, Ej: N° de Ejemplo, PSyn: N° de Ejemplo de Preparación preparado mediante el mismo método, Syn: N° de Ejemplo preparado mediante el mismo método, Estructura: Fórmula química estructural (Me representa metilo, Et representa etilo, Ac representa acetilo, nPr representa n-propilo, iPr representa isopropilo, cPr representa ciclopropilo, iBu representa isobutilo, Boc representa terc-butoxicarbonilo, Ts representa 4-metilfenil sulfonilo, COMU representa hexafluorofosfato de N-([[(1Z)-1-ciano2-etoxi-2-oxoetiliden]amino}oxi)(morfolin-4-il)metilen]-N-metilmetaminio, WSCD·HCl representa monoclóridrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, y ODS representa octadecilsililo), Datos: Datos sicoquímicos, ESI+: valores m/z en espectroscopía de masas (Método de ionización ESI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valores m/z en espectroscopía de masas (Método de ionización ESI, que representa $[M-H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (método de ionización química a presión atmosférica APCI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario; en donde APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI), EI: valores m/z en espectroscopía de masas (Método de ionización EI, que representa $[M]^+$ a menos que se especifique lo contrario), CI: valores m/z en espectroscopía de masas (Método de ionización CI, que representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), RMN-DMSO- d_6 : δ (ppm) de picos en ^1H -RMN en DMSO- d_6 , s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), br: línea amplia (espectro) (por ej.: brs), m: multiplete (espectro). Adicionalmente, HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto es un monoclóridrato; 2HCl indica que el compuesto es un diclorhidrato; 3HCl indica que el compuesto es un triclorhidrato, y 2 ácido maleico indica que el compuesto es un dimaleato.

Adicionalmente, por cuestiones de conveniencia, una concentración de mol/L es representada por M. Por ejemplo, una solución de hidróxido sódico acuosa 1 M significa 1 mol/L de una solución acuosa de hidróxido sódico.

Ejemplo de preparación 1

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

Ejemplo de preparación 2

A una mezcla de 5-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluormetil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-amina (2,9 g) y diclorometano (60 mL) se agregaron ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,7 g), N,N-dimetil-4-aminopiridina (340 mg), y WSCD·HCl (2,1 g), seguido por agitación a 40°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/metanol y la capa orgánica se combinó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 5-cloro-N-(5-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-4-[4-(trifluormetil)tiofen-2-il]-1,3-tiazol-2-il)pirazin-2-carboxamida (2,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 3

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

Una mezcla de 4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-amina (32,0 g) y ciclopentilmetil éter (500 mL) se enfrió con hielo, y se le agregaron lentamente trietilamina (62 mL), y una mezcla del compuesto previamente obtenido, y ciclopentilmetil éter (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo / tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con diisopropiléter y el sólido se recolectó por filtración para obtener 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (46,6 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 4

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

Ejemplo de preparación 5

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

Ejemplo de preparación 6

Una mezcla de N-(5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (916 mg) y ácido sulfúrico al 80% (10 mL) se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]metil)-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (685 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 7

A una mezcla de N-{5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il)acetamida (392 mg) y etanol (4 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 6 M (2 mL), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se le agregó agua, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano–acetato de etilo) para obtener 5–[(dietilamino)metil]–4–[3–fluor–5–(trifluorometil)fenil]–1,3–tiazol–2–amina (264 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 8

A una mezcla de (3R)–4–{5–[(4–[3–fluor–5–(trifluorometil)fenil]–5–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–il]carbamoil]pirazin–2–il}–3–metilpiperazin–1–carboxilato de terc–butilo (19,9 g) y metanol (60 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 180 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó acetato de etilo (250 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recolectó por filtración para obtener triclorhidrato de N–(4–[3–fluor–5–(trifluorometil)fenil]–5–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–il)–5–[(2R)–2–metilpiperazin–1–il]pirazin–2–carboxamida (20,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 9

A una mezcla de (3S)–4–(3–etoxi–3–oxopropil)–3–metilpiperazin–1–carboxilato de terc–butilo (1,2 g) y etanol (6 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4 M, 6 mL), seguido por agitación a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El sólido se recolectó por filtración para obtener diclorhidrato de 3–[(2S)–2–metilpiperazin–1–il]propanoato de etilo (995 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 10

A una mezcla de (2R)–2–etilpirrolidin–1–carboxilato de terc–butilo (3,4 g) y dioxano (25 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 25

mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico, seguido por agitación. El sólido se recolectó por filtración para obtener clorhidrato de (2R)-2-etilpirrolidina (2,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 11

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

Ejemplo de preparación 12

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

Ejemplo de preparación 13

Una mezcla de N-{4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (6,0 g), ácido acético (30 mL), una solución acuosa de formaldehído al 36% (7,5 mL), y anhídrido acético (9 mL) se agitó a 170°C durante 15 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, agua, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) y el sólido obtenido se mezcló con éter diisopropílico. El sólido se recolectó por filtración para obtener {2-acetamido-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetato de metilo (2,6 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 14

Una mezcla de 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1,0 g), ácido acético (10 mL), una solución de formaldehído acuosa al 37% (1,5 mL), y anhídrido acético (1,8 mL) se agitó a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Y al residuo se le agregó agua y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, seguido por extracción con cloroformo/isopropanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol).

El compuesto obtenido y la piridina (10 mL) se mezclaron, y se agregó anhídrido acético (0,9 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa

saturada de hidrógeno carbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo) para obtener 3–[(2R)–4–(5–[[5–(acetoximetil)–4–(4–clorotiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–il]carbamoil]pirazin–2–il)–2–metilpiperazin–1–il]propanoato de etilo (566 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 15

Una mezcla de N–{4–[4–metoxi–3–(trifluormetil)fenil]–1,3–tiazol–2–il}acetamida (3,0 g), solución de formaldehído acuosa al 37% (7,2 mL), anhídrido acético (9 mL), y ácido acético (30 mL) se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter diisopropílico. El sólido se recolectó por filtración para obtener {2–acetamido–4–[4–metoxi–3–(trifluormetil)fenil]–1,3–tiazol–5–il}acetato de metilo (2,0 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 16

Una mezcla de N–{4–[3–fluor–5–(trifluormetil)fenil]–1,3–tiazol–2–il}acetamida (2,8 g), ácido acético (20 mL), una solución de formaldehído acuosa al 36% (3,6 mL), y anhídrido acético (4,4 mL) se agitó a 170°C durante 30 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y luego el sólido obtenido se lavó con metanol y se recolectó por filtración.

El sólido obtenido (1,8 g) se mezcló con N–metilpirrolidona (20 mL), (2R)–2–metilpirrolidina (608 mg), y N,N–diisopropiletilamina (2,5 mL), seguido por agitación a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo) para obtener N–(4–[3–fluor–5–(trifluormetil)fenil]–5–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–il)acetamida (1,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 17

Se mezclaron N–[4–(4–Clorotiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–il]–2,2,2–trifluoracetamida (5,0 g), clorhidrato de (2R)–2–etilpirrolidina (4,8 g), N,N–diisopropiletilamina (5,5 mL), ácido acético (50 mL), y una solución de formaldehído acuosa al 36% (2,5 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. Una mezcla del compuesto obtenido, etanol (50 mL), y una solución acuosa de hidróxido sódico 6 M (14 mL) se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano–acetato de etilo) para obtener 4–(4–clorotiofen–2–il)–5–{[(2R)–2–etilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–amina (2,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 18

A una mezcla de 3–[(2S)–4–(5–{[4–(4–clorotiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–il]carbamoil}pirazin–2–il)–2–metilpiperazin–1–il]propanoato de etilo (20 g) y ácido acético (200 mL) se le agregó paraformaldehído (3,5 g) y (2R)–2–etilpirrolidina (6,6 g), seguido por agitación a 75°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Y al residuo se le agregó acetato de etilo (250

mL), tolueno (125 mL), y agua (200 mL), seguido por neutralización mediante la adición de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/tolueno, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se agregó gel de sílice amino (40 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano–acetato de etilo) para obtener 3–[(2S)–4–(5–{[4–(4–clorotiofen–2–il)–5–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–il]carbamoil}pirazin–2–il)–2–metilpiperazin–1–il]propanoato de etilo (19,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 19

Se mezclaron 4–[3–Fluor–5–(trifluormetil)fenil]–1,3–tiazol–2–amina (2,8 g), piridina (10 mL), y anhídrido acético (4 mL) mediante agitación a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua, y el sólido generado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con metanol y el sólido se recolectó por filtración para obtener N–{4–[3–fluor–5–(trifluormetil)fenil]–1,3–tiazol–2–il}acetamida (2,9 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 20

Una mezcla de 4–(4–clorotiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–amina (5,0 g), diclorometano (100 mL), y trietilamina (5,0 mL) se agitó y se enfrió en hielo, y se le agregó anhídrido trifluoracético (5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo). El sólido obtenido se

lavó con hexano y el sólido se recolectó por filtración para obtener N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,2,2-trifluoracetamida (6,0 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 21

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

Ejemplo de preparación 22

Una mezcla de (3R)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (271 mg), cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 4 mL), y metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo, seguido por concentración bajo presión reducida. Una mezcla del residuo, N,N-dimetilformamida (4 mL), bromoacetato de etilo (0,05 mL), y N,N-diisopropiletilamina (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano–acetato de etilo) para obtener [(3R)–4–(5–{[4–(4–clorotiofen–2–il)–5–{[(2R)–2–metilpirrolidin–1–il]metil}–1,3–tiazol–2–il]carbamoil}pirazin–2–il)–3–metilpiperazin–1–il]acetato de etilo (154 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 23

Una mezcla de 1–[4–hidroxi–3–(trifluormetil)fenil]etanona (1 g), yodoetano (1,2 mL), carbonato de cesio (1,9 g), y N,N–dimetilformamida (15 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo) para obtener 1–[4–etoxi–3–(trifluormetil)fenil]etanona (1,1 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 24

A una mezcla de 4–(4,5–dimetiltiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–amina (500 mg) y diclorometano (10 mL) se le agregó ácido 5–cloropirazin–2–carboxílico (530 mg), WSCD·HCl (730 mg), y N,N–dimetil–4–aminopiridina (100 mg), seguido por agitación a 40°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó acetato de etilo, agua, y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. Los materiales insolubles se separaron por filtración sobre Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del

compuesto obtenido y N-metilpirrolidona (16 mL) se le agregó diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (1,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (3 mL), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). El compuesto obtenido se lavó con éter diisopropílico (4 mL) y hexano (20 mL), y el sólido se recolectó por filtración para obtener 3-[4-(5-[[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (954 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 25

A una mezcla de triclorhidrato de N-(4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (16,1 g) y N,N-dimetilformamida (400 mL) se le agregó carbonato potásico (11,5 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó bromoacetato de etilo (2,65 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó bromoacetato de etilo (0,8 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se le agregaron sulfato de magnesio anhidro y carbono activado. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener [(3R)-4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-5-[[{(2R)-2-

metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]acetato de etilo (11,0 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 26

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1 g) y acetonitrilo (10 mL) se le agregó 1-bromopropano (0,9 mL), carbonato potásico (1,7 g), y yoduro de tetrabutil amonio (180 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-[4-propoxi-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1,2 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 27

A una mezcla de yoduro de cobre (I) (9,4 g) y éter dietílico (180 mL) se le agregó por goteo metilitio (alrededor de 1 M de solución de éter dietílico, 100 mL) a una temperatura interna de 0°C hasta 5°C durante 30 minutos, seguido por agitación durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó por goteo una solución de (2S)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g) en diclorometano (30 mL) a una temperatura interna de 5°C o inferior durante 20 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó por goteo una solución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2R)-2-etilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 28

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

Ejemplo de preparación 29

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

Ejemplo de preparación 30

A una mezcla de 1-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]etanona (78 g) y tetrahidrofurano (625 mL) se le agregó tribromuro de feniltrimetilamonio (143 g),

seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

El compuesto obtenido y etanol (625 mL) se mezclaron, y se agregó tiourea (35 g), seguido por agitación a 65°C hasta 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se agregó agua (625 mL). A la mezcla se le agregó un hidróxido sódico 1 M (600 mL), seguido por agitación durante 30 minutos. El sólido se recolectó por filtración, y se le agregó etanol (30% acuoso, 600 mL) y se disolvió a 76°C. La solución obtenida se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió con hielo y se agitó durante 2 horas, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener 4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (56,9 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 31

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

Ejemplo de preparación 32

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

Ejemplo de preparación 33

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

Ejemplo de preparación 34

A una mezcla de 6-metoxi-5-(trifluormetil)nicotinato de etilo (5,5 g) y etanol (40 mL) se le agregó solución acuosa de hidróxido sódico 3 M (40 mL), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó ácido clorhídrico 1 M (120 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener ácido 6-metoxi-5-(trifluormetil)nicotínico (4,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 35

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

Ejemplo de preparación 36

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

Ejemplo de preparación 37

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se le agregó 2-propanol (0,46 mL), una solución de dietilazodicarboxilato al 40% (2,3 mL) y trifenilfosfina (1,6 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (hexano – acetato de etilo) para obtener 1-[4-isopropoxi-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 38

Una mezcla de 1-[4-cloro-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1,0 g), ácido ciclopropilborónico (780 mg), dicitclohexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (185 mg), fosfato tripotásico (3,0 g), acetato de paladio (II) (51 mg), tolueno (10 mL), y agua (1 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó acetato de etilo y agua, y los materiales insolubles se separaron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano– acetato de etilo) para obtener 1-[4-ciclopropil-3-(trifluormetil)fenil]etanona (1,0 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 39

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

Ejemplo de preparación 40

Una mezcla de ácido 3-bromo-5-(trifluormetil)benzoico (10,0 g), cloruro de tionilo (40 mL), y N,N-dimetilformamida (1 gota) se agitó a 80°C durante 2

horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, seguido por una operación de concentración con tolueno dos veces y luego secado bajo presión reducida.

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

Ejemplo de preparación 41

A una mezcla de zinc en polvo (2,0 g), bromuro de cobalto (II) (600 mg), y acetonitrilo (30 mL) se le agregó ácido trifluoracético (0,15 mL) bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó 5-bromo-1-fluor-2-metoxi-3-(trifluormetil)benceno (5,0 g) y anhídrido acético (2,1 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1 M (30 mL), seguido por extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanodietil éter) para obtener 1-[3-fluor-4-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]etanona (1,6 g) como un aceite.

Ejemplo de preparación 42

A una mezcla de 1-[4-hidroxi-3-(trifluormetil)fenil]etanona (3,0 g), N,N-dimetilformamida (36 mL), y agua (3,6 mL) se le agregó cloro(difluor)acetato de sodio (5,8 g) y carbonato de cesio (7,2 g), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano – acetato de etilo). A una mezcla del compuesto obtenido (3,8 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se le agregó tribromuro de feniltrimetilamonio (5,7 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los materiales insolubles precipitados se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo y etanol (50 mL) se le agregó tiourea (1,5 g), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua (30 mL) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (30 mL), seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó éter diisopropílico y hexano, y el sólido generado se recolectó por filtración para obtener 4-[4-(difluormetoxi)-3-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (3,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 43

A una mezcla de 5-cloro-N-(4-[4-etoxi-3-(trifluormetil)fenil]-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)-1,3-tiazol-2-il)pirazin-2-carboxamida (407 mg) y N-

metilpirrolidona (6 mL) se le agregó (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL), seguido por agitación a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

Una mezcla del compuesto obtenido, cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 6 mL), y metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo (20 mL), y el sólido se recolectó por filtración para obtener triclorhidrato de N-(4-[4-etoxi-3-(trifluormetil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il]-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (623 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 44

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

Ejemplo de preparación 45

Una mezcla de (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g), acrilato de etilo (7,2 mL), y etanol (15 mL) se calentó y reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico, seguido por extracción con ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se alcalinizó hasta pH 8 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M e hidrógeno carbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo - metanol) para obtener (3S)-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g) como un aceite.

Ejemplo 1

A una mezcla de 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (10,2 g), tetrahydrofurano (50 mL), y etanol (50 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (50 mL), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y agua (100 mL), seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo - metanol) para obtener un sólido (6,0 g) de ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico.

A una mezcla del sólido obtenido y tetrahydrofurano (100 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 12 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Y al residuo se le agregó acetonitrilo (200 mL) y agua (12

mL), seguido por agitación a 70°C durante 15 minutos, y luego enfriamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó acetonitrilo (100 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se secó para obtener diclorhidrato de ácido 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (6,7 g) como un sólido.

Ejemplo 2

Bajo un flujo de gas argón, a una mezcla de 3-(4-{5-[(4-[3-bromo-5-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-isopropilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (660 mg), zinc en polvo (30 mg), bifenil-2-il(di-terc-butil)fosfina (60 mg), y N,N-dimetilacetamida (13 mL) se le agregó cianuro de zinc (160 mg) y trifluoracetato de paladio (II) (30 mg), seguido por agitación a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (401 mg), etanol (5 mL), y tetrahidrofurano (5 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (3 mL), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (acetonitrilo - agua). El sólido obtenido se mezcló con hexano (20 mL) y éter dietílico (4 mL), y el sólido se recolectó por filtración para obtener 3-(4-{5-[(4-[3-ciano-5-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-isopropilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de sodio (149 mg) como un sólido.

Ejemplo 3

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

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

Ejemplo 4

A una mezcla de 5-cloro-N-(5-[[[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]metil]-4-[3-metil-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (300 mg) y N-metilpirrolidona (6 mL) se le agregó diclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (250 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL), seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se

lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo).

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

Ejemplo 5

Una mezcla de 3–[(2R)–4–(5–{[5–(acetoximetil)–4–(4–clorotiofen–2–il)–1,3–tiazol–2–il]carbamoil]pirazin–2–il)–2–metilpiperazin–1–il]propanoato de etilo (200 mg), dimetilamina (solución de tetrahidrofurano 2M, 2 mL), y N–metilpirrolidona (4 mL) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano–acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano–acetato de etilo). El compuesto obtenido se mezcló con etanol (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL), y se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (1 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1 M (1 mL) y agua, la mezcla se extrajo con

cloroformo/ isopropanol, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y acetato de etilo se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4 M, 1 mL). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó acetato de etilo. El sólido se recolectó por filtración para obtener diclorhidrato del ácido 3-((2R)-4-[5-({4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il)propanoico (33 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

Una mezcla de 3-[4-(5-[[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (400 mg), (2R)-2-metilpirrolidina (273 mg), una solución de formaldehído acuosa al 36% (0,5 mL), y ácido acético (8 mL) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (452 mg), etanol (4 mL), y tetrahidrofurano (4 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (4 mL), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó ácido clorhídrico 1 M (4 mL) y agua. La mezcla se extrajo de cloroformo/ isopropanol/ tetrahidrofurano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y tetrahidrofurano (20

mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico (20 mL). El sólido se recolectó por filtración para obtener triclorhidrato de ácido 3-[4-(5-[[4-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoico (440 mg) como un sólido.

Ejemplo 7

A una mezcla de triclorhidato de N-(4-[4-etoxi-3-(trifluormetil)fenil]-5-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida (300 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregó carbonato potásico (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1,5 horas. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó carbonato potásico (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1,5 horas. Nuevamente, a la mezcla de reacción se le agregó carbonato potásico (300 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,25 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo).

A una mezcla del compuesto obtenido (151 mg), tetrahidrofurano (2 mL), y etanol (2 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (1 mL), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó ácido clorhídrico 1 M (1 mL) y agua (15 mL), seguido por extracción con cloroformo / isopropanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del compuesto obtenido y tetrahidrofurano (10

mL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 2 mL). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico. El sólido se recolectó por filtración para obtener triclorhidrato de ácido 3-[(3R)-4-{5-[(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]propanoico (142 mg) como un sólido.

Ejemplo 8

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

A una mezcla del compuesto obtenido (211 mg), tetrahidrofurano (3 mL), y etanol (3 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (1,5 mL), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó ácido clorhídrico 1 M (1,5 mL) y agua (15 mL), seguido por extracción con cloroformo / isopropanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 2 mL). La mezcla se

concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico. El sólido se recolectó por filtración para obtener triclorhidrato de ácido [(3R)-4-{5-[(4-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5-[[[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]pirazin-2-il}-3-metilpiperazin-1-il]acético (185 mg).

Ejemplo 9

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

A una mezcla del compuesto obtenido (249 mg), etanol (4 mL), y tetrahidrofurano (4 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido sodico 1 M (2 mL), seguido por agitación a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregó ácido clorhídrico 1 M (2 mL) y agua (20 mL). La mezcla se extrajo con cloroformo / isopropanol, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo

presión reducida. El residuo se mezcló con tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó éter dietílico. El sólido se recolectó por filtración para obtener diclorhidrato de ácido 3-[(2R)-4-[5-({5-[(dietilamino)metil]-4-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (251 mg) como un sólido.

Ejemplo 144

Se disolvieron ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-Clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (500 mg) y ácido maleico (148 mg) en 2-butanona (0,5 mL) y sulfóxido de dimetilo (0,5 mL) bajo agitación a 60°C. A la solución se le agregó 2-butanona (4,0 mL), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener dimaleato de ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-2-il]carbamoil)pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoico (378 mg) como un cristal blanco.

Los cristales obtenidos en los presentes ejemplos tienen picos de difracción de rayos X de polvos en 2θ (°) 5.7, 6.6, 10.5, 12.0, 13.3, 15.8, 16.6, 17.3, 19.0, y 26.2.

Los compuestos de los Ejemplos de preparación y de los Ejemplos mostrados en las Tablas que aparecen a continuación fueron producidos del mismo modo que los métodos en los Ejemplos de preparación o en los Ejemplos según lo descrito con anterioridad.

Tabla 5

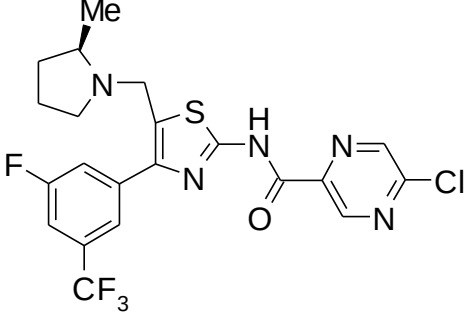
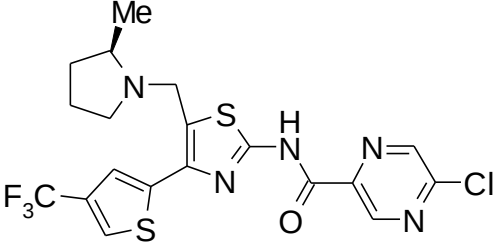
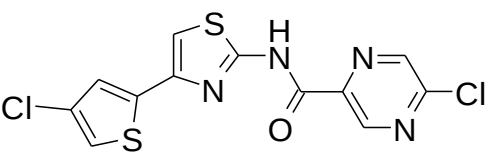
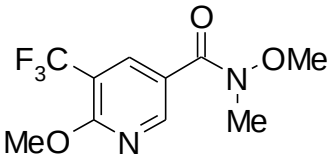
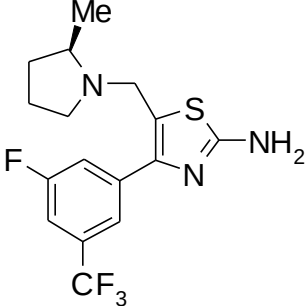
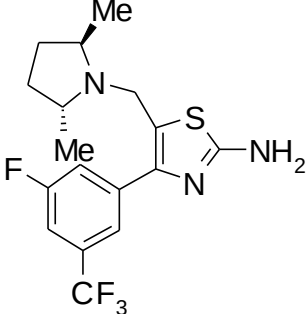
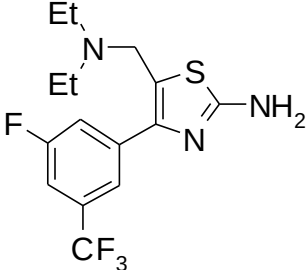
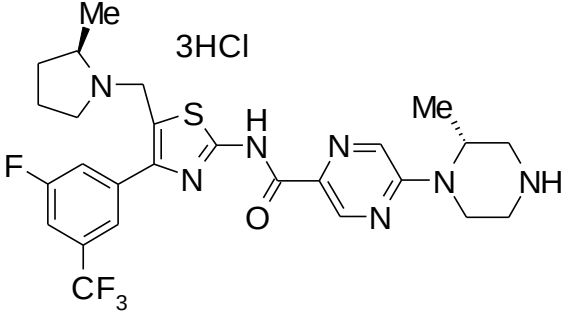
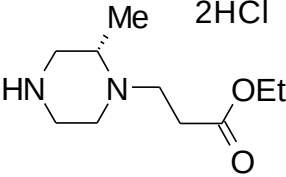
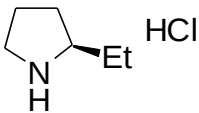
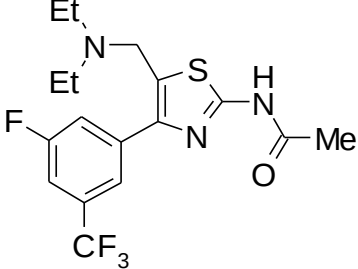
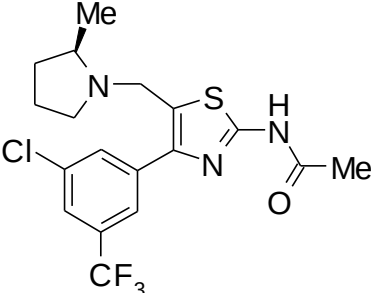
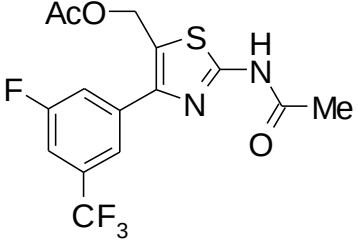
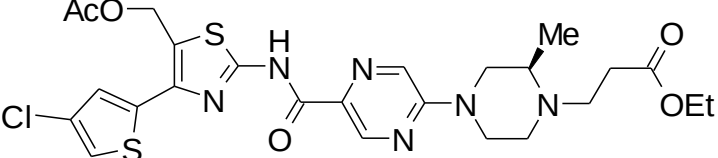
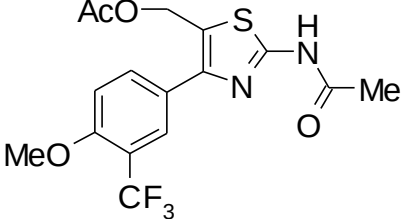
EjP	Estructura
1	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2csc(c2n2c(=O)[nH]c3cc(Cl)nc3)c4cc(F)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
2	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2csc(c2n2c(=O)[nH]c3cc(Cl)nc3)c4cc(C(F)(F)F)cs4</chem>
3	 <chem>Clc1ccsc1Cc2csc(c2n2c(=O)[nH]c3cc(Cl)nc3)</chem>
4	 <chem>COC(=O)N(C)C1=CC=C(C(F)(F)F)C(OC)=CN1</chem>
5	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2csc(c2N)c3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3</chem>

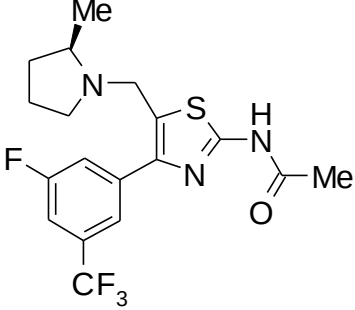
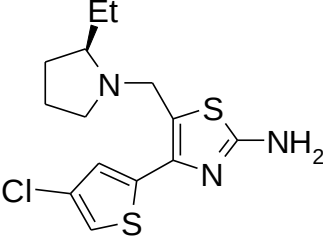
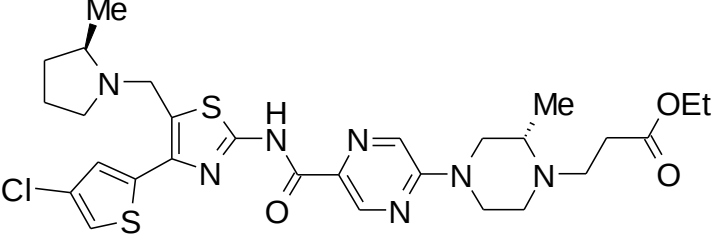
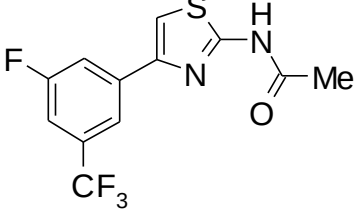
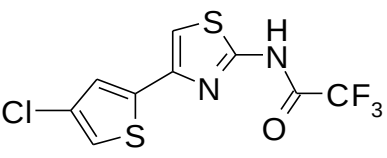
Tabla 6

EjP	Estructura
6	
7	
8	
9	
10	

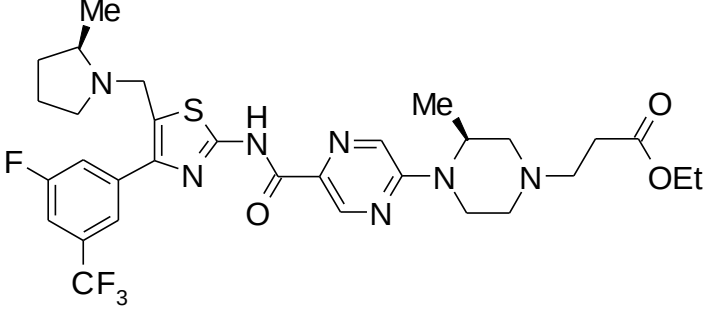
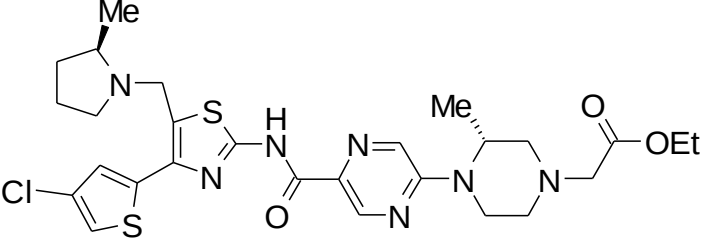
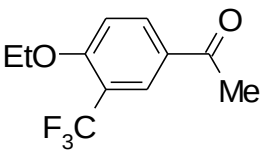
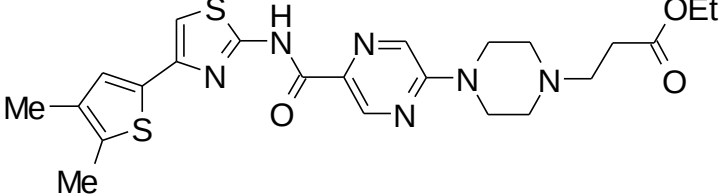
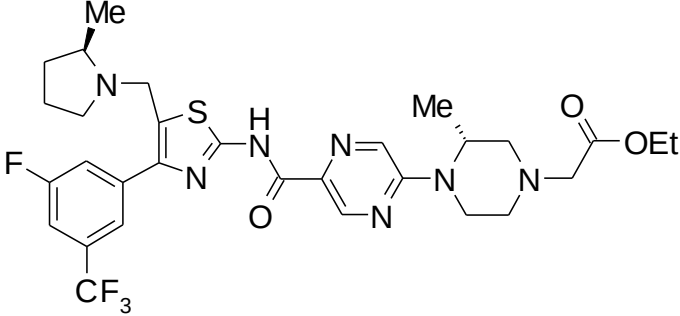
[Tabla 7]

EjP	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	

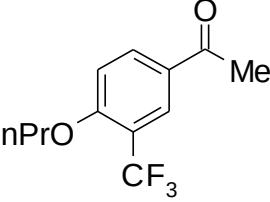
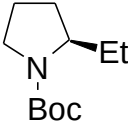
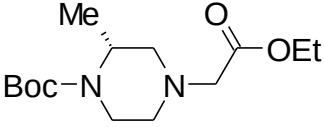
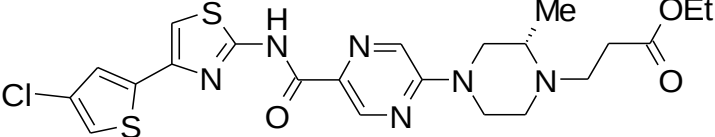
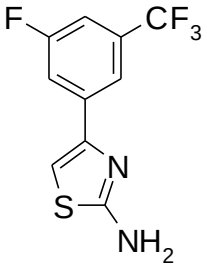
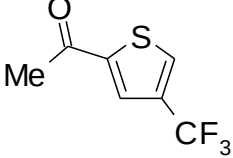
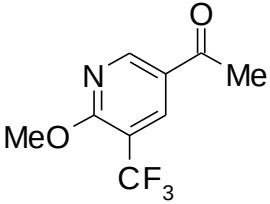
[Tabla 8]

EjP	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	

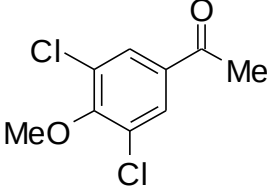
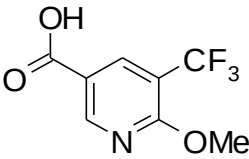
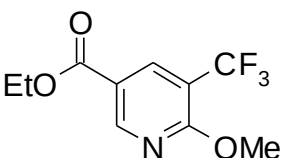
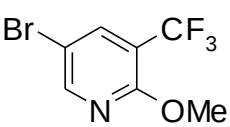
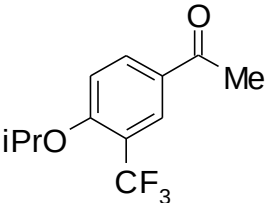
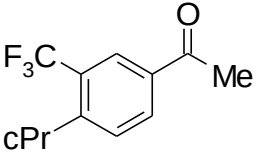
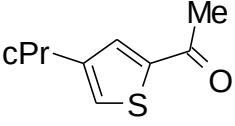
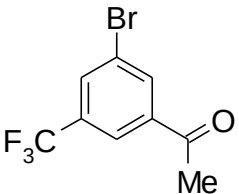
[Tabla 9]

EjP	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	

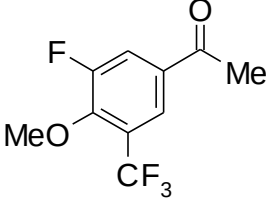
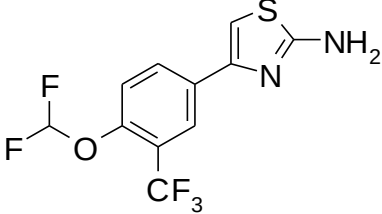
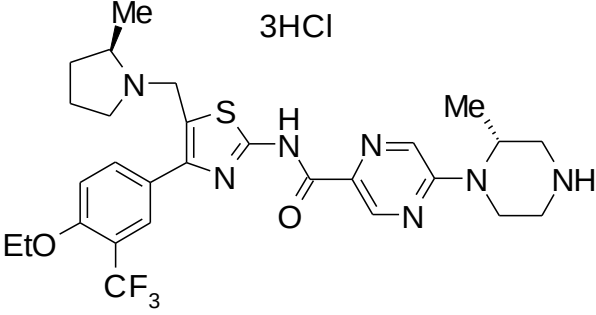
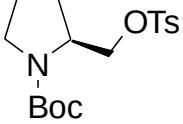
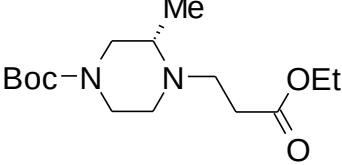
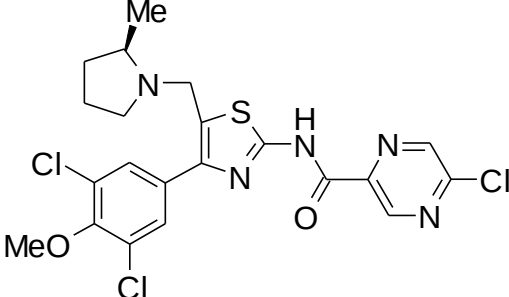
[Tabla 10]

EjP	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

[Tabla 11]

EjP	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

[Tabla 12]

EjP	Estructura
41	 <chem>CC(=O)Cc1cc(C(F)(F)F)c(OC)c(F)c1</chem>
42	 <chem>Nc1nc(Cc2cc(OC(F)F)c(C(F)(F)F)cc2)cs1</chem>
43	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2c(Cc3cc(OC)c(C(F)(F)F)cc3)n(s2)Nc4c5ncc(NC6CCN(C6)C)cn5</chem> 3HCl
44	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1)C[C@H]2CCN(C2)C(=O)OC(=O)c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>
45	 <chem>CCOC(=O)CCN1CCN(C1)C(=O)OC(=O)c2ccc(S(=O)(=O)C)cc2</chem>
46	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2c(Cc3cc(Cl)c(OC)c(Cl)c3)n(s2)Nc4c5ncc(NC6CCN(C6)C)cn5</chem>

[Tabla 13]

EjP	Estructura
47	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4ccc(OC(F)(F)F)cc4C</chem>
48	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4ccc(Cl)cc4</chem>
49	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4ccc(C(F)(F)F)c(OC)c4</chem>
50	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4ccc(C(F)(F)F)c(OCC)c4</chem>

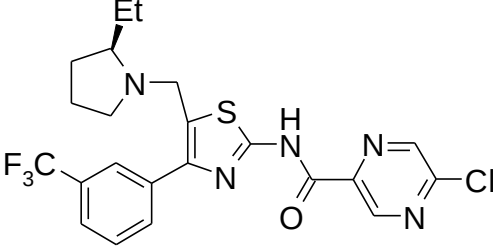
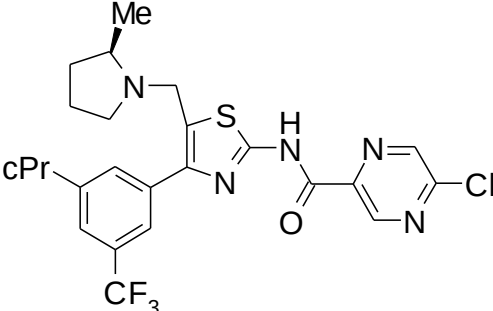
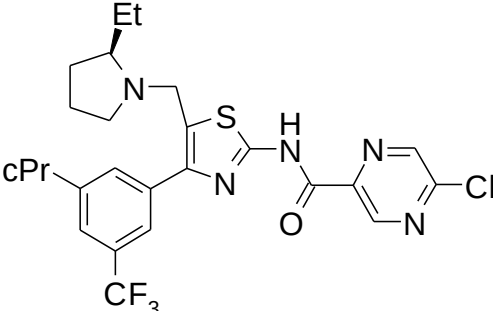
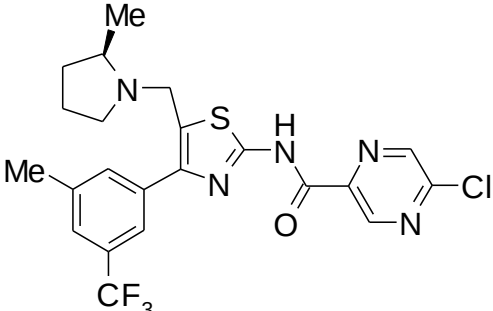
[Tabla 14]

EjP	Estructura
51	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2Cc4ccc(C(F)(F)F)c(OC)c4</chem>
52	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2Cc4ccc(C(F)(F)F)c(OCC)c4</chem>
53	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2Cc4ccc(C(F)(F)F)c(OCC)c4</chem>
54	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2Cc4ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c4</chem>

[Tabla 15]

EjP	Estructura
55	 <chem>C[C@H]1CCCN1CC2=C(S3=NC(=C(N3C(=O)N4=CN=CC=C4Cl)C5=CC=NC=C5)N2)C6=CC=C(C(=C6)F)C(F)(F)F</chem>
56	 <chem>CC[C@H]1CCCN1CC2=C(S3=NC(=C(N3C(=O)N4=CN=CC=C4Cl)C5=CC=NC=C5)N2)C6=CC=C(C(=C6)F)C(F)(F)F</chem>
57	 <chem>C[C@H]1CCCN1CC2=C(S3=NC(=C(N3C(=O)N4=CN=CC=C4Cl)C5=CC=NC=C5)N2)C6=CC=C(C(=C6)C(F)(F)F)C7=CC=CC=C7Cl</chem>
58	 <chem>C[C@H]1CCCN1CC2=C(S3=NC(=C(N3C(=O)N4=CN=CC=C4Cl)C5=CC=NC=C5)N2)C6=CC=C(C(=C6)C(F)(F)F)C7=CC=CC=C7C8CC8</chem>

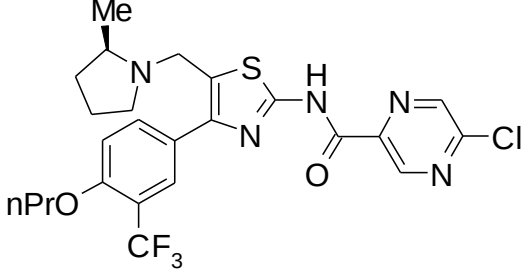
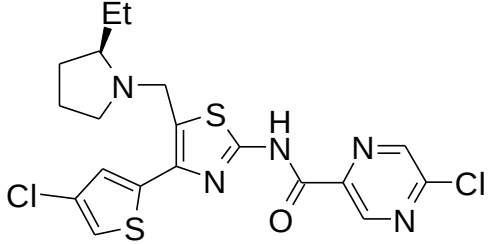
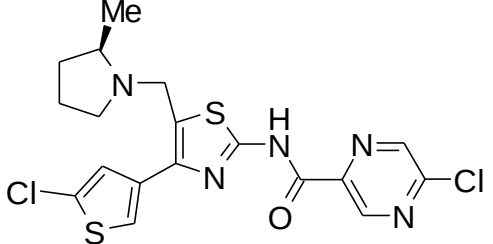
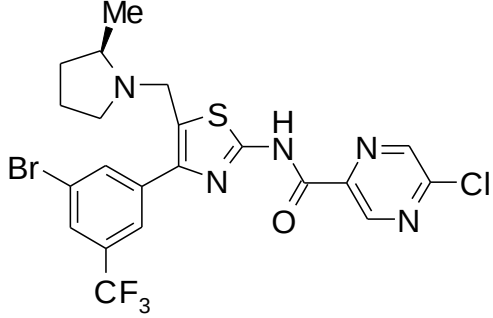
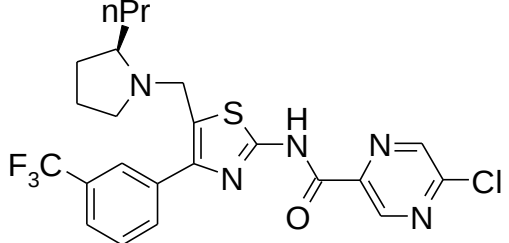
[Tabla 16]

EjP	Estructura
59	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4cc(C(F)(F)F)ccc4</chem>
60	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4cc(C(F)(F)F)ccc4-c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
61	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4cc(C(F)(F)F)ccc4-c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
62	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3nc(Cl)cn3)s2-c4cc(C(F)(F)F)ccc4-c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>

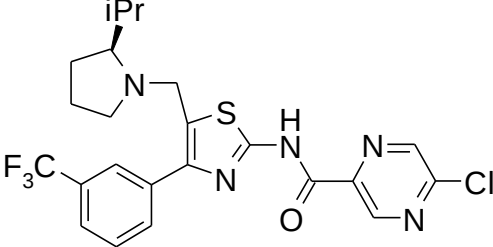
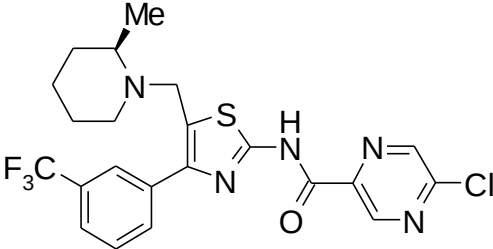
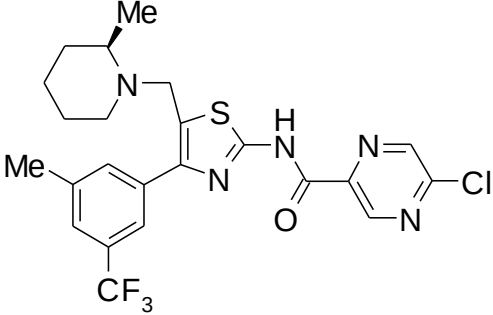
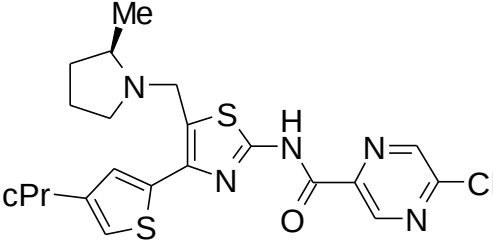
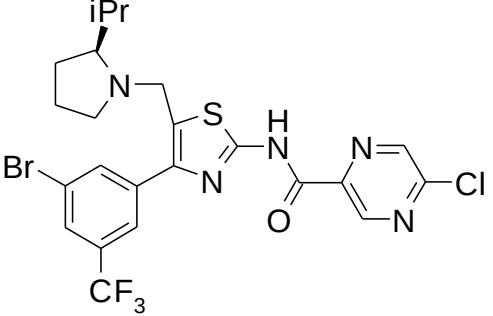
[Tabla 17]

EjP	Estructura
63	 <chem>CCCCN(Cc1nc2nc(Cl)nc2c(=O)N1C(=S)C1c3ccc(OC)c(C(F)(F)F)c3)C4=CC=CC=C4</chem>
64	 <chem>CC1(C)N(Cc2nc3nc(Cl)nc3c(=O)N1C(=S)C2c4cc(F)c(OC)c(C(F)(F)F)c4)C5=CC=CC=C5</chem>
65	 <chem>CC1(C)N(Cc2nc3nc(Cl)nc3c(=O)N1C(=S)C2c4cc(F)c(OC)c(Cl)c4)C5=CC=CC=C5</chem>
66	 <chem>CC1(C)N(Cc2nc3nc(Cl)nc3c(=O)N1C(=S)C2c4cc(C(F)F)Oc(C(F)(F)F)c4)C5=CC=CC=C5</chem>

[Tabla 18]

EjP	Estructura
67	
68	
69	
70	
71	

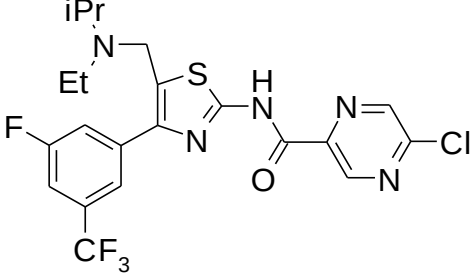
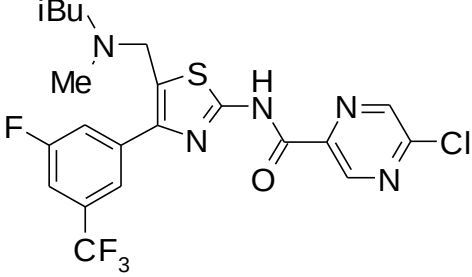
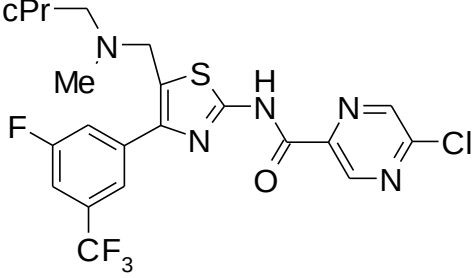
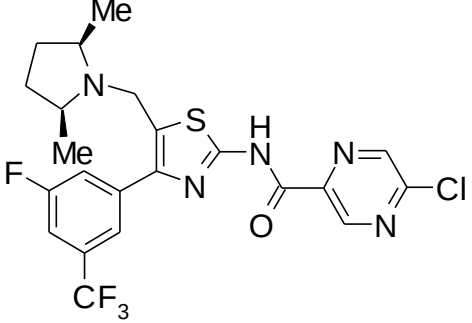
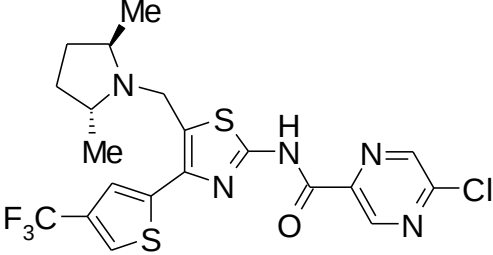
[Tabla 19]

EjP	Estructura
72	
73	
74	
75	
76	

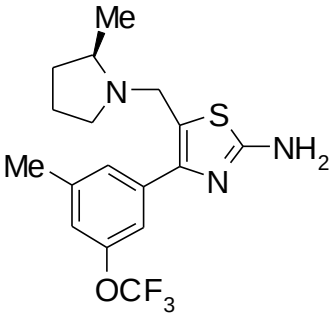
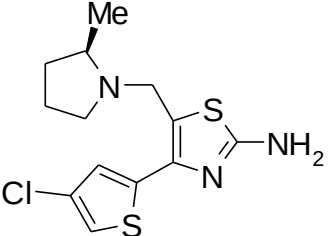
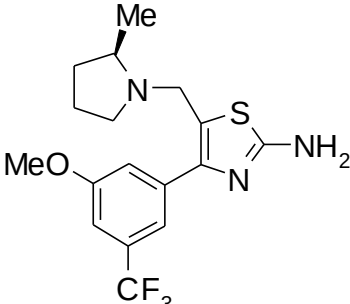
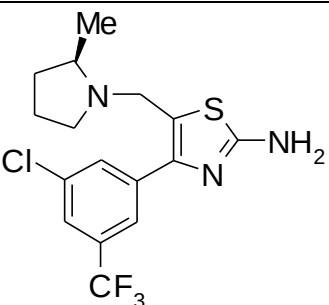
[Tabla 20]

EjP	Estructura
77	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s(c2)c4cc(Br)cs4</chem>
78	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s(c2)c4cc(C)cs4</chem>
79	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s(c2)c4cc(C)cs4</chem>
80	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s(c2)c4ccc(C(F)(F)F)c(F)c4</chem>
81	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s(c2)c4ccc(C(F)(F)F)c(F)c4C</chem>

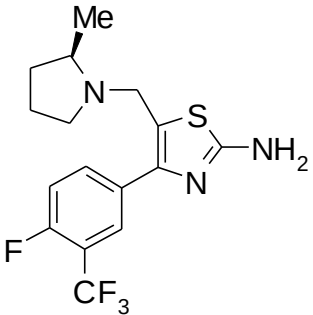
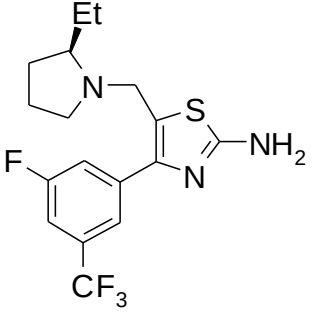
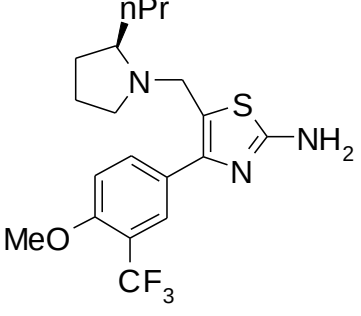
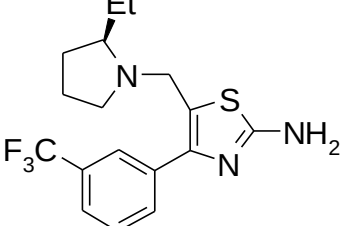
[Tabla 21]

EjP	Estructura
82	
83	
84	
85	
86	

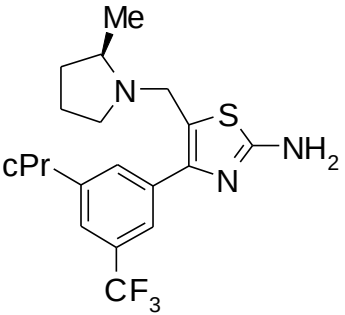
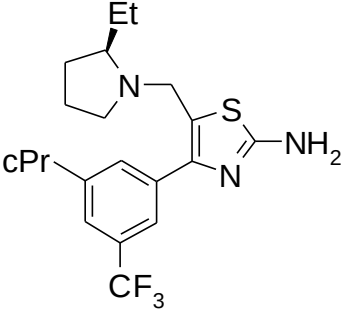
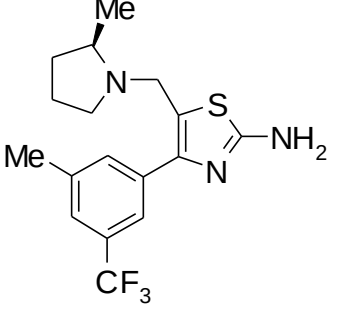
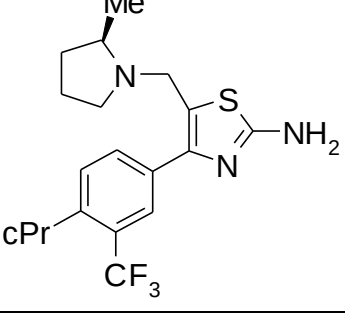
[Tabla 23]

EjP	Estructura
91	
92	
93	
94	

[Tabla 24]

EjP	Estructura
95	
96	
97	
98	

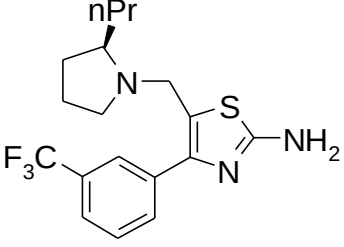
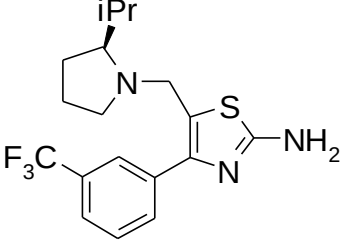
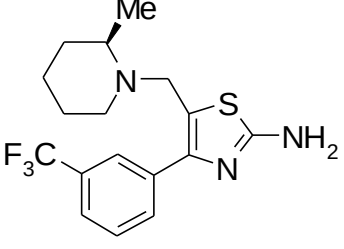
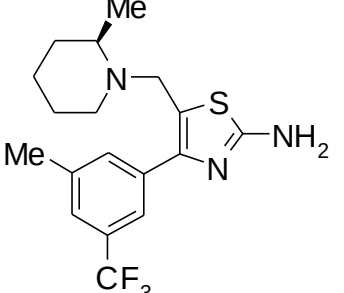
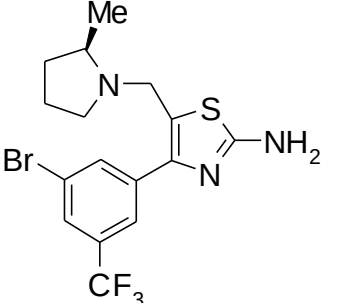
[Tabla 25]

EjP	Estructura
99	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)sc(Cc3cc(C)cc(CF3)c3)c2C4CC4</chem>
100	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2c(N)sc(Cc3cc(C)cc(CF3)c3)c2C4CC4</chem>
101	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)sc(Cc3cc(C)cc(CF3)c3)c2C4CC4</chem>
102	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)sc(Cc3cc(C)cc(CF3)c3)c2C4CC4</chem>

[Tabla 26]

EjP	Estructura
103	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC(=CC=C2)C(F)=C(OC)C(C2)C3CCN(C3)C</chem>
104	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC(=CC=C2)C(F)=C(OC)C(C2)C3CCN(C3)C</chem>
105	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC(=CC=C2)C(C(F)F)OC(C2)C3CCN(C3)C</chem>
106	 <chem>CN1C=NC(C1)C2=CC(=CC=C2)C(C(F)(F)F)OC(C2)C3CCN(C3)C</chem>

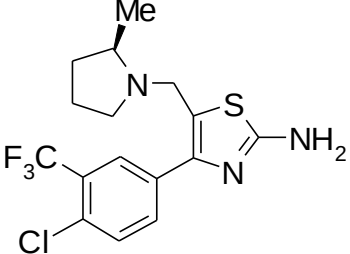
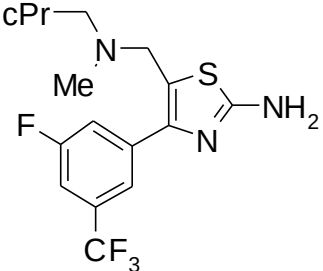
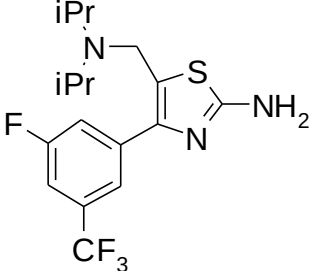
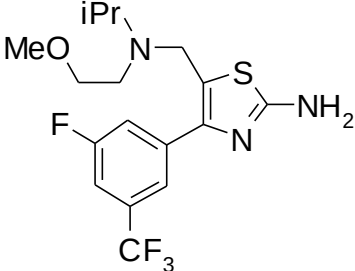
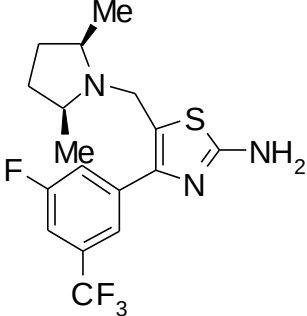
[Tabla 27]

EjP	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	

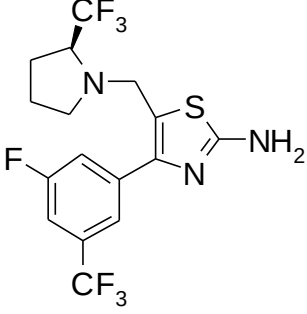
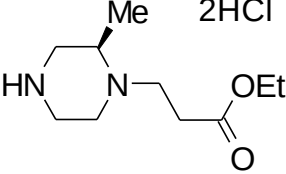
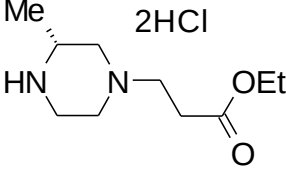
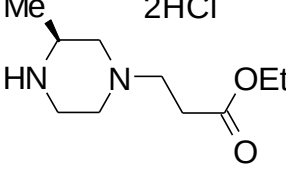
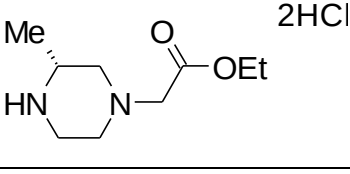
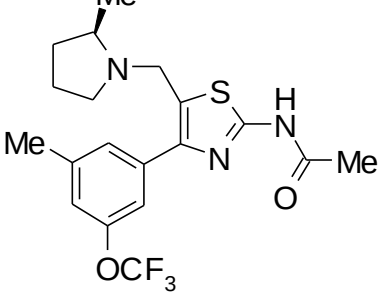
[Tabla 28]

EjP	Estructura
112	 <chem>CC(C)[C@H]1CCCN1Cc2c(s1nc(N)s1)cc(cc2c3ccc(Br)cc3C(F)(F)F)4</chem>
113	 <chem>CC1CCCCN1Cc2c(s1nc(N)s1)cc(cc2c3ccc(F)cc3C(F)(F)F)4</chem>
114	 <chem>CC(C)N(CC)Cc2c(s1nc(N)s1)cc(cc2c3ccc(F)cc3C(F)(F)F)4</chem>
115	 <chem>CC(C)C[N+](C)(C)Cc2c(s1nc(N)s1)cc(cc2c3ccc(F)cc3C(F)(F)F)4</chem>

[Tabla 29]

EjP	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	

[Tabla 30]

EjP	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	
126	

[Tabla 31]

EjP	Estructura
127	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(Cl)cc3)s1</chem>
128	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(OC)c(C(F)(F)F)c3)s1</chem>
129	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(F)c(C(F)(F)F)c3)s1</chem>
130	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3)s1</chem>

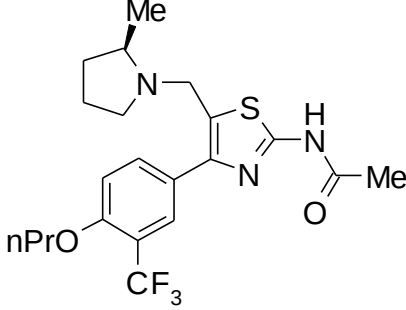
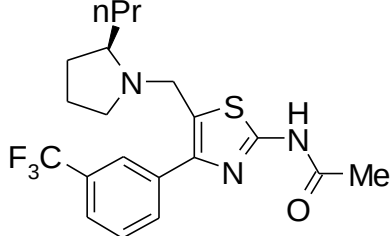
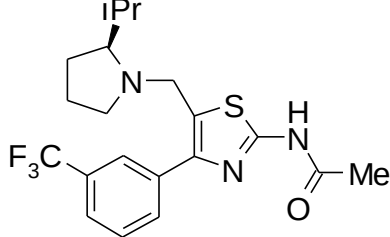
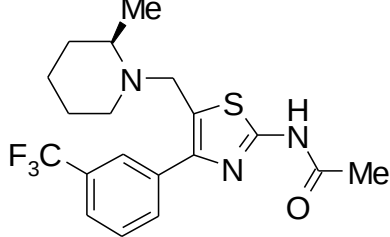
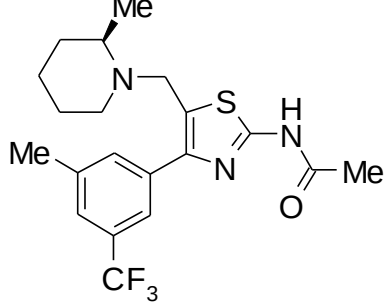
[Tabla 32]

EjP	Estructura
131	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CCN2CC[C@H](C2)c3cc(C(F)(F)F)cc(C4CC4)c3)c1</chem>
132	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CCN2CC[C@H](C2)c3cc(C(F)(F)F)cc(C4CC4)c3)c1</chem>
133	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CCN2CC[C@H](C2)c3cc(C(F)(F)F)cc(C)c3)c1</chem>
134	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CCN2CC[C@H](C2)c3cc(C(F)(F)F)cc(OC)c3)c1</chem>

[Tabla 33]

EjP	Estructura
135	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3C4CC(C)CC4)c(s1)c5ccc(C(F)(F)F)cc5CN6CC[C@H](C6)C</chem>
136	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3C4CC(C)CC4)c(s1)c5ccc(C(F)(F)F)cc5C6=CC(=CC(=C6)OC)F</chem>
137	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(Cl)cc3C4CC(C)CC4)c(s1)c5ccc(C(F)(F)F)cc5C6=CC(=CC(=C6)OC)F</chem>
138	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3C4CC(C)CC4)c(s1)c5ccc(C(F)(F)F)cc5C6=CC(=CC(=C6)OC(F)F)C(F)(F)F</chem>

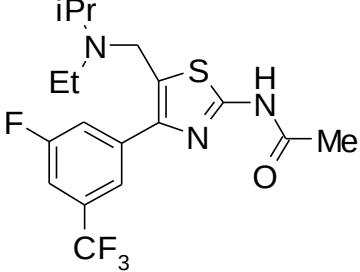
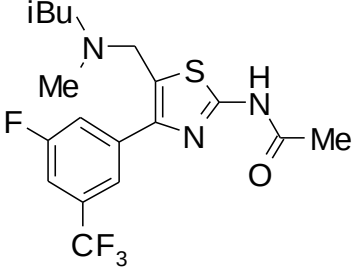
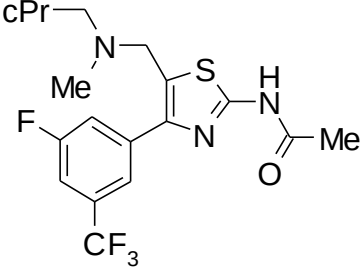
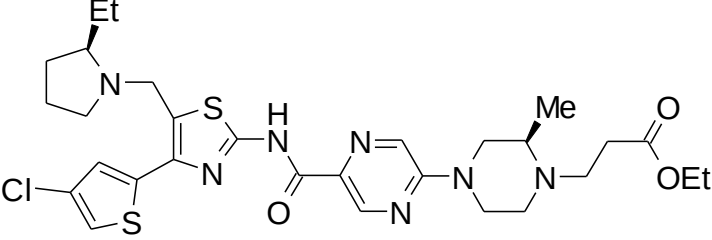
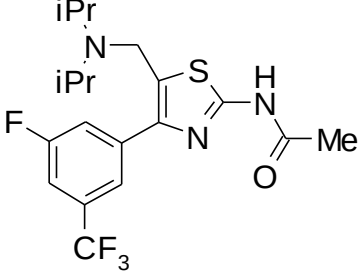
[Tabla 34]

EjP	Estructura
139	
140	
141	
142	
143	

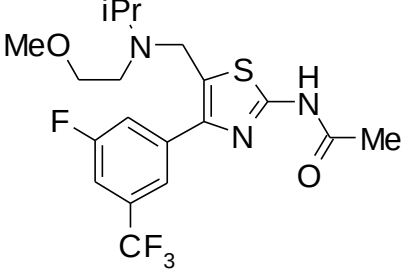
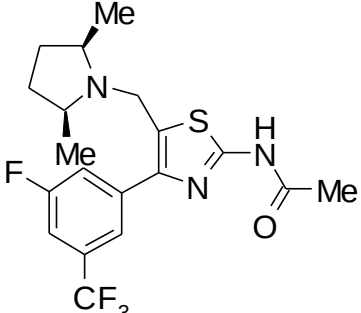
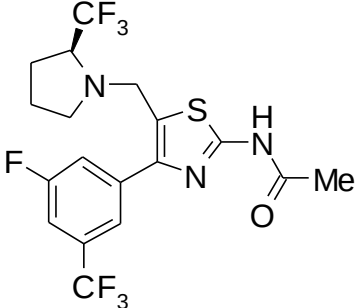
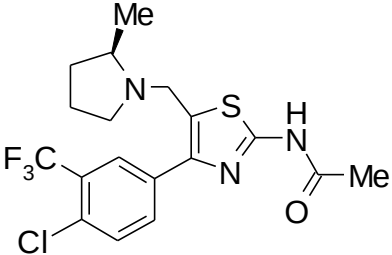
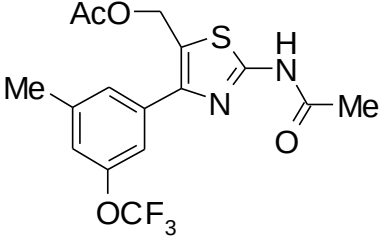
[Tabla 35]

EjP	Estructura
144	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C2)Cc3cc(Br)cc(C(F)(F)F)c3)c(s1)</chem>
145	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C(C)C)C2)Cc3cc(Br)cc(C(F)(F)F)c3</chem>
146	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(CN2CCCCC2[C@H](C)Cc3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3)c(s1)</chem>
147	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(CN2CC[C@H](C)C2)Cc3cc(F)cc(C(F)(F)F)c3</chem>

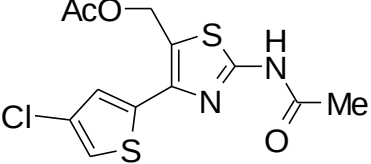
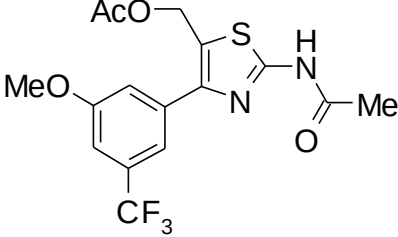
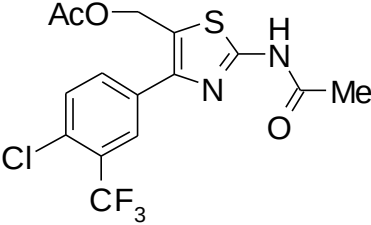
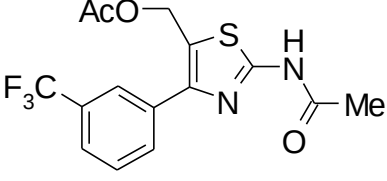
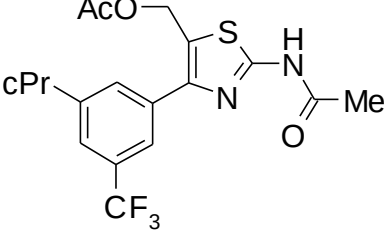
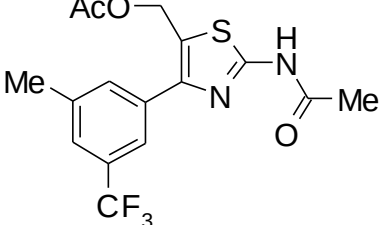
[Tabla 36]

EjP	Estructura
148	
149	
150	
151	
152	

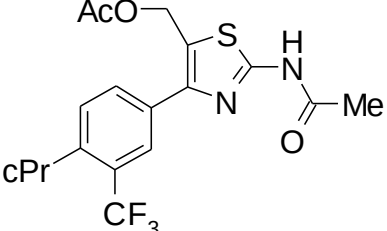
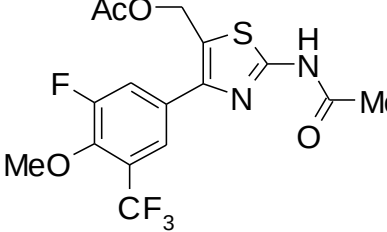
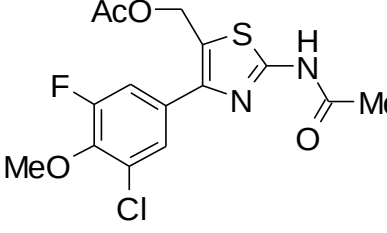
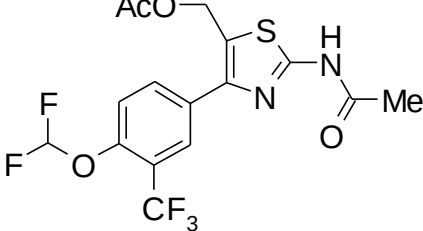
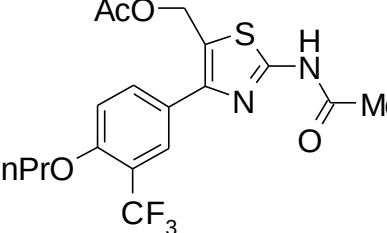
[Tabla 37]

EjP	Estructura
153	
154	
155	
156	
157	

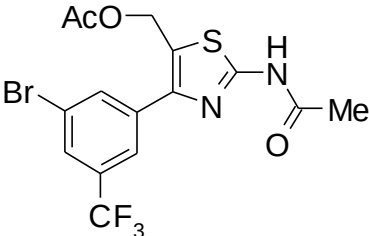
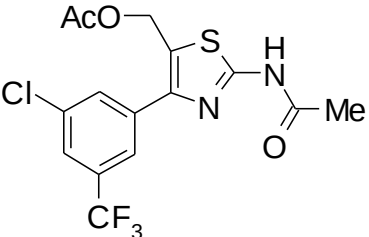
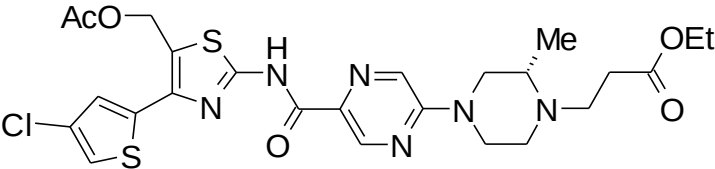
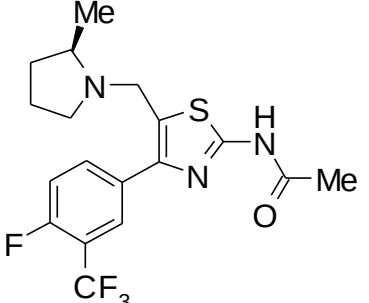
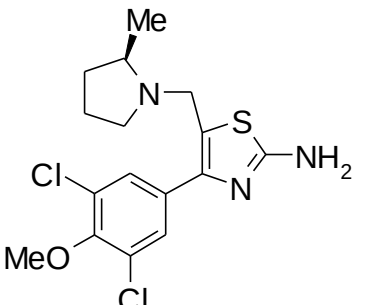
[Tabla 38]

EjP	Estructura
158	
159	
160	
161	
162	
163	

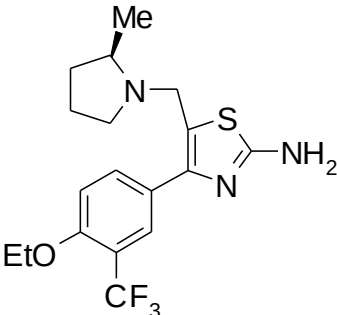
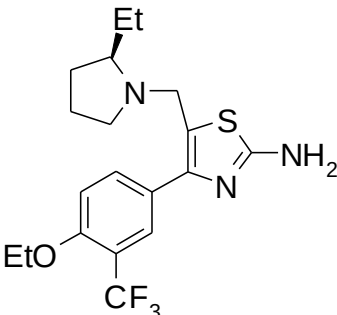
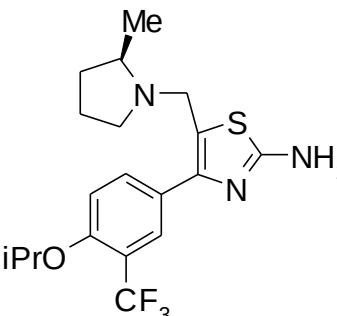
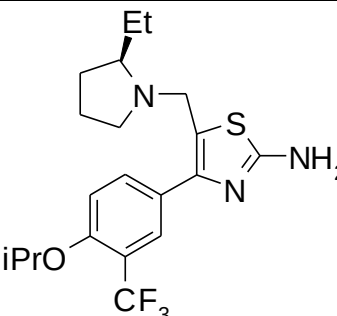
[Tabla 39]

EjP	Estructura
164	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(C3CC3)c2)s1COC(=O)C</chem>
165	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(C(F)(F)F)c(OC)c(F)c2)s1COC(=O)C</chem>
166	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(Cl)c(OC)c(F)c2)s1COC(=O)C</chem>
167	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(C(F)(F)F)c(OC(F)F)cc2)s1COC(=O)C</chem>
168	 <chem>CC(=O)Nc1nc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(OC)cc2)s1COC(=O)C</chem>

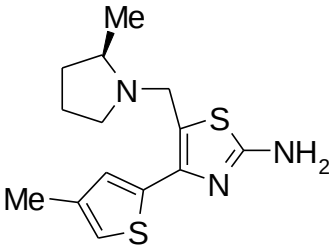
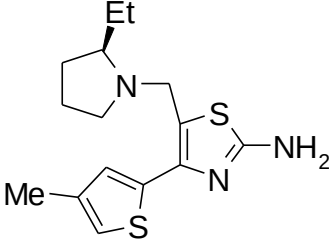
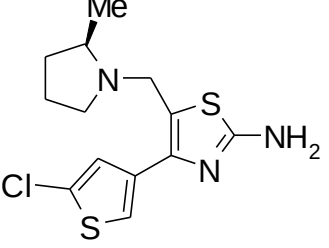
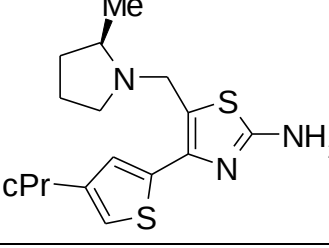
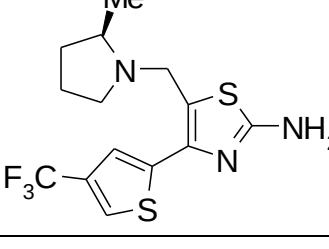
[Tabla 40]

EjP	Estructura
169	
170	
171	
172	
173	

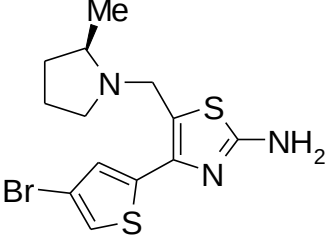
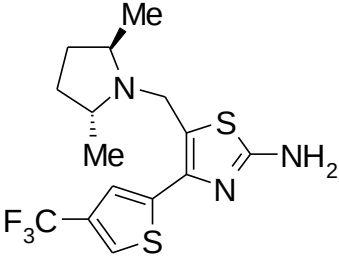
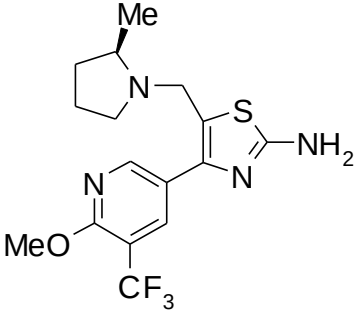
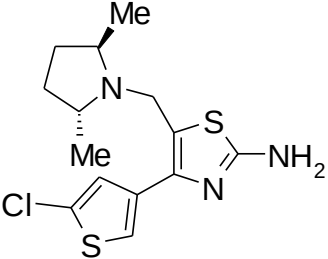
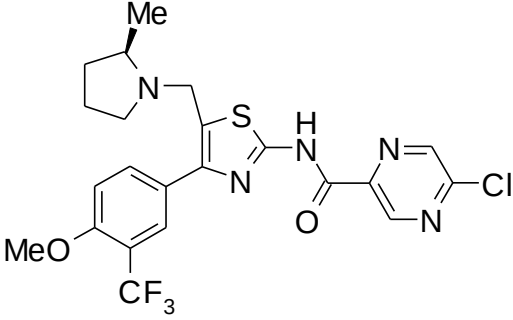
[Tabla 41]

EjP	Estructura
174	 <chem>CC1CCCN1Cc2c[nH]s2-c3ccc(OC)c(C(F)(F)F)c3</chem>
175	 <chem>CC1CCCN1Cc2c[nH]s2-c3ccc(OC)c(C(F)(F)F)c3</chem>
176	 <chem>CC1CCCN1Cc2c[nH]s2-c3ccc(OCC(C)C)c(C(F)(F)F)c3</chem>
177	 <chem>CC1CCCN1Cc2c[nH]s2-c3ccc(OCC(C)C)c(C(F)(F)F)c3</chem>

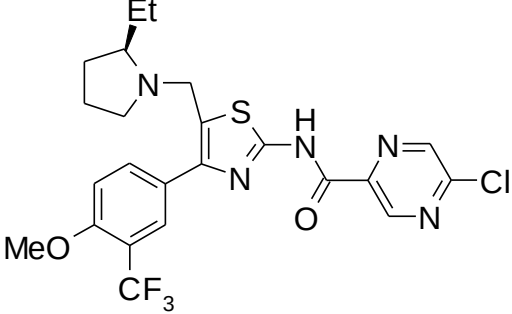
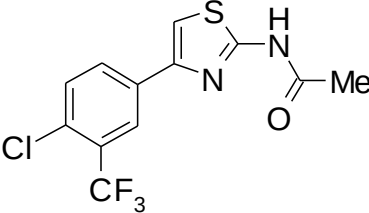
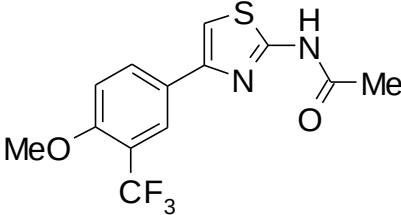
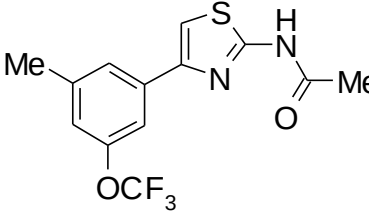
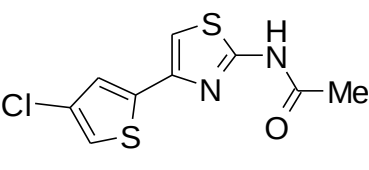
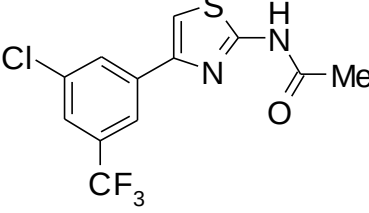
[Tabla 42]

EjP	Estructura
178	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)snc2C3=CC=C(C)S3</chem>
179	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2c(N)snc2C3=CC=C(C)S3</chem>
180	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)snc2C3=CC=C(Cl)S3</chem>
181	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)snc2C3=CC=C(C1)S3</chem>
182	 <chem>C[C@H]1CCCN1Cc2c(N)snc2C3=CC=C(C(F)(F)F)S3</chem>

[Tabla 43]

EjP	Estructura
183	
184	
185	
186	
187	

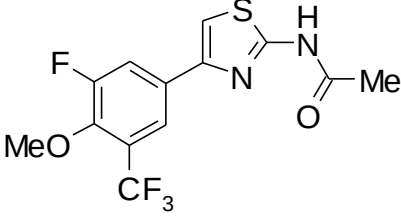
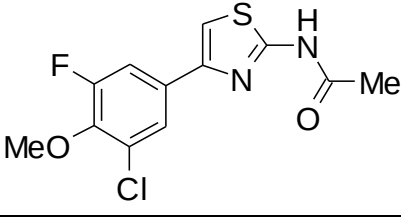
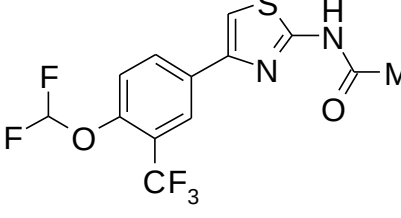
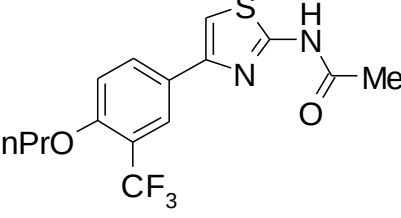
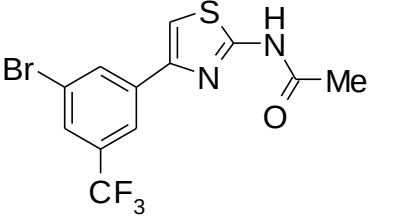
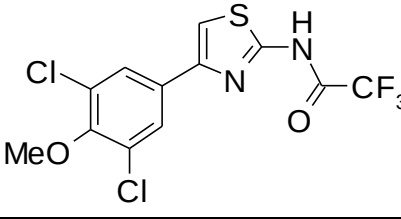
[Tabla 44]

EjP	Estructura
188	
189	
190	
191	
192	
193	

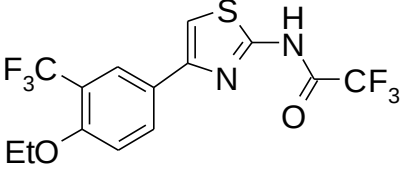
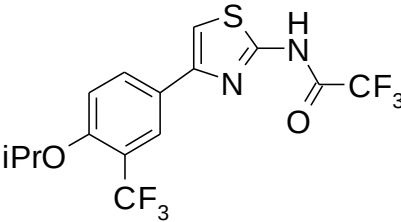
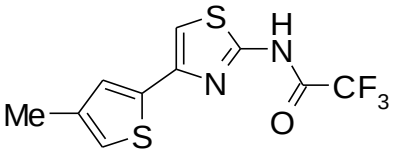
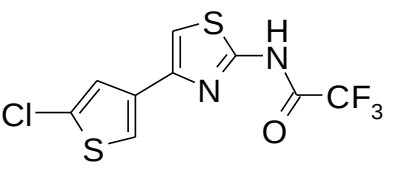
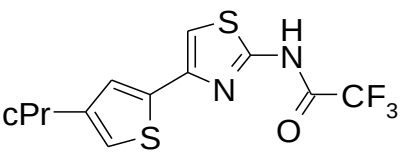
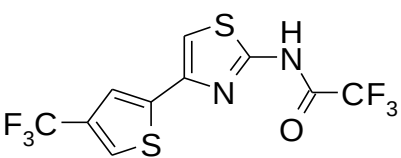
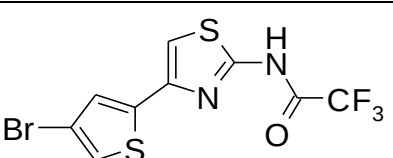
[Tabla 45]

EjP	Estructura
194	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(=C)OC)cs1</chem>
195	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)=C)cs1</chem>
196	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)cs1</chem>
197	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>
198	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C)=C)cs1</chem>
199	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>

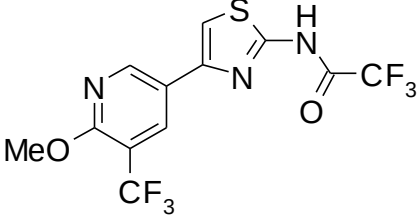
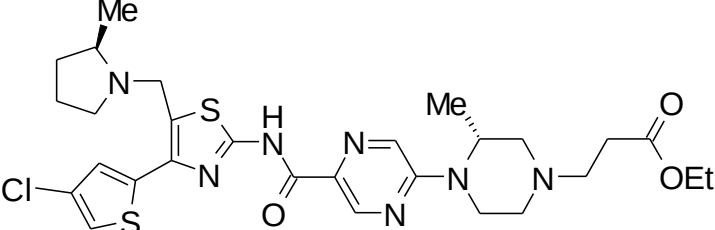
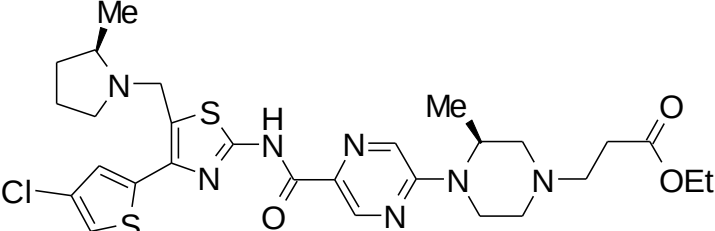
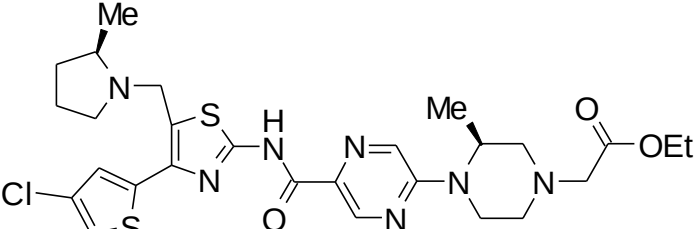
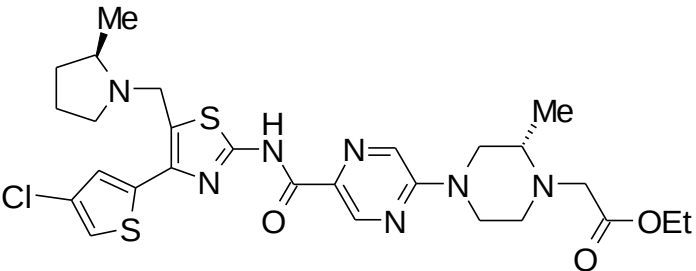
[Tabla 46]

EjP	Estructura
200	
201	
202	
203	
204	
205	

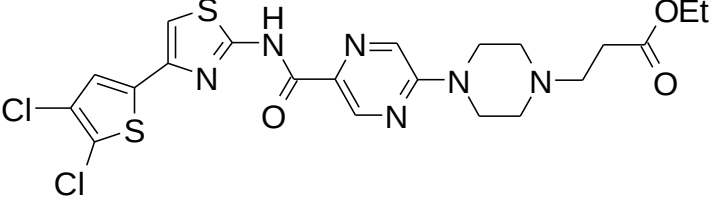
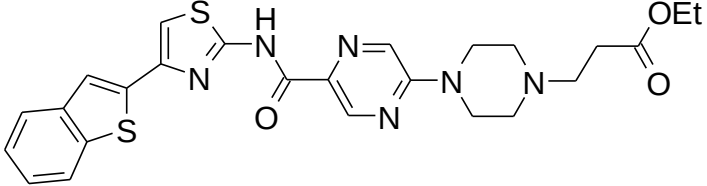
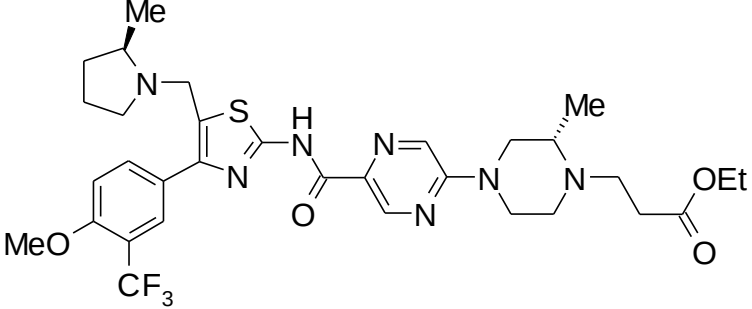
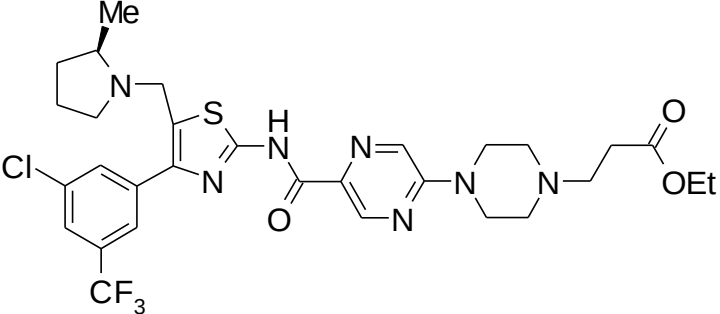
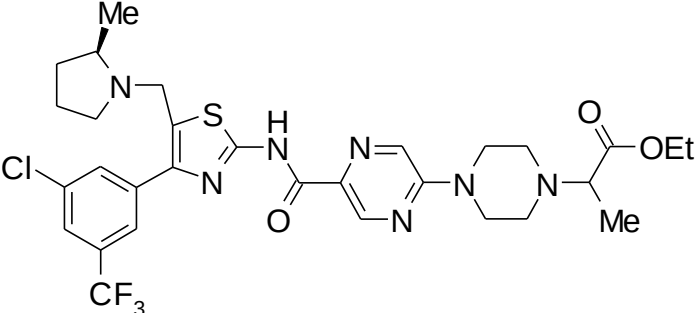
[Tabla 47]

EjP	Estructura
206	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
207	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
208	 <chem>CC1=CC=C(S1)C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F</chem>
209	 <chem>ClC1=CC=C(S1)C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F</chem>
210	 <chem>C1CC1C2=CC=C(S2)C3=CN=C(S3)NC(=O)C(F)(F)F</chem>
211	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(S1)C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F</chem>
212	 <chem>BrC1=CC=C(S1)C2=CN=C(S2)NC(=O)C(F)(F)F</chem>

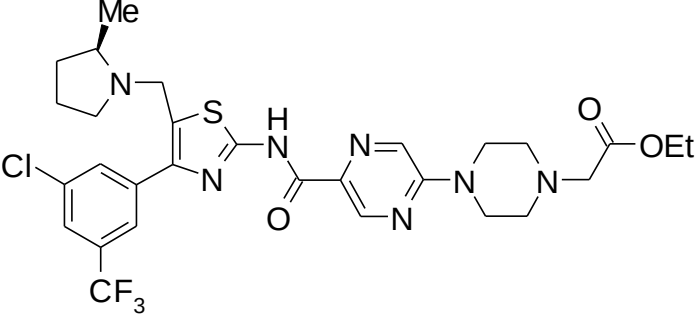
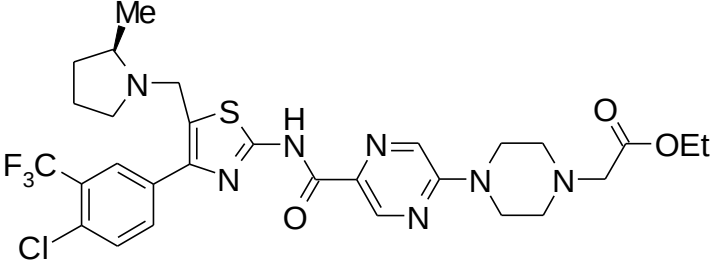
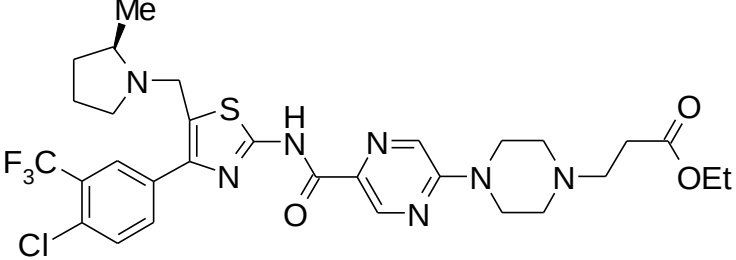
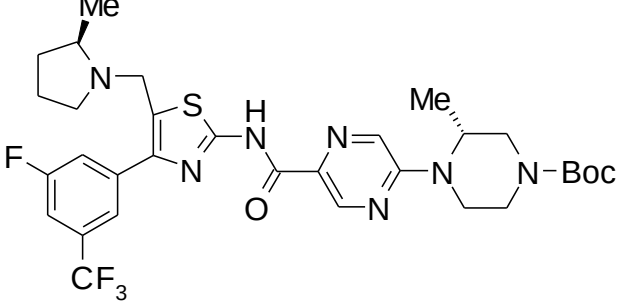
[Tabla 48]

EjP	Estructura
213	
214	
215	
216	
217	

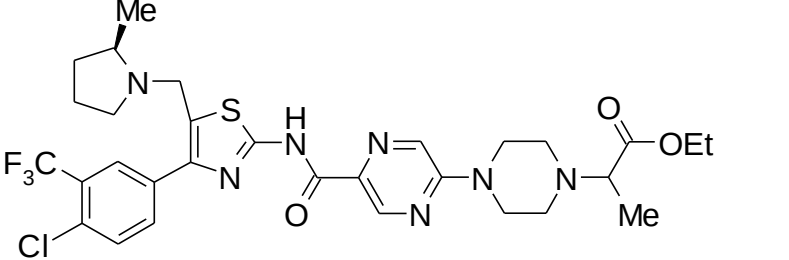
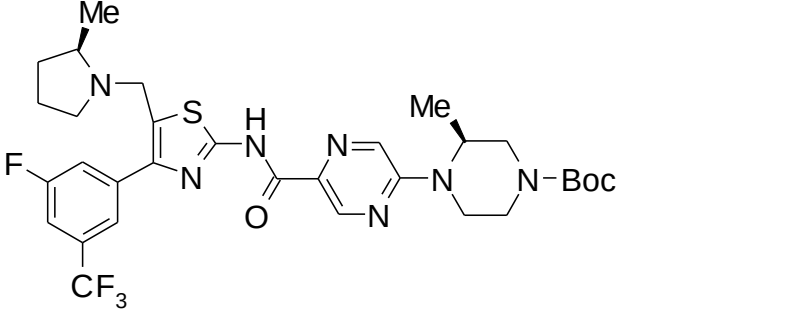
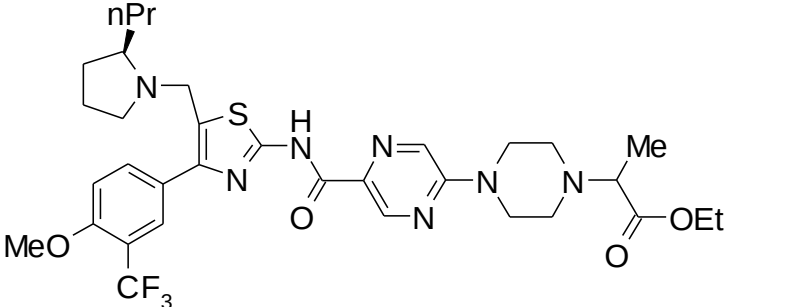
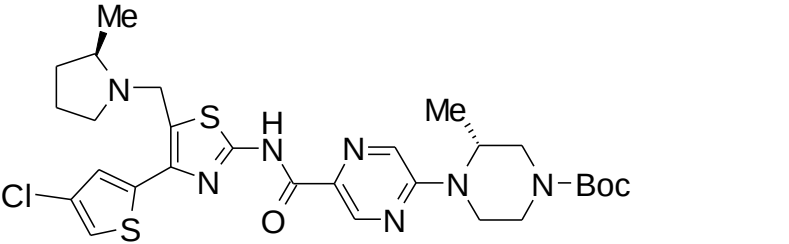
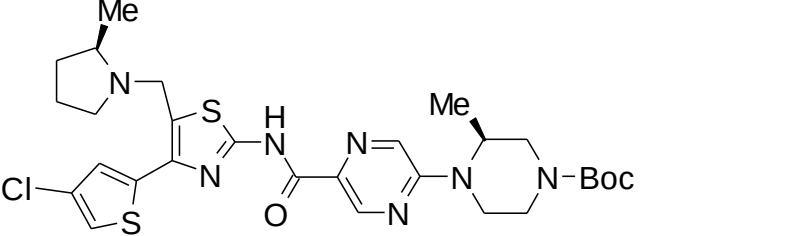
[Tabla 49]

EjP	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	

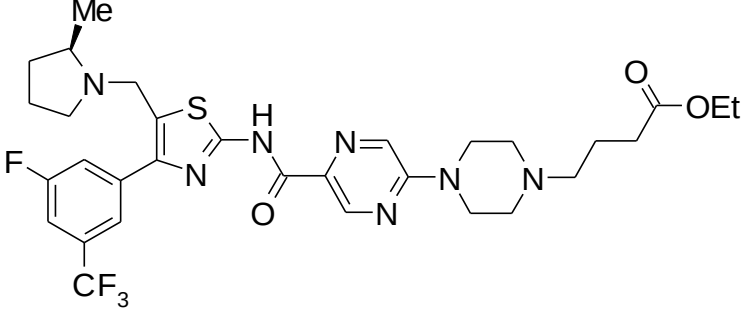
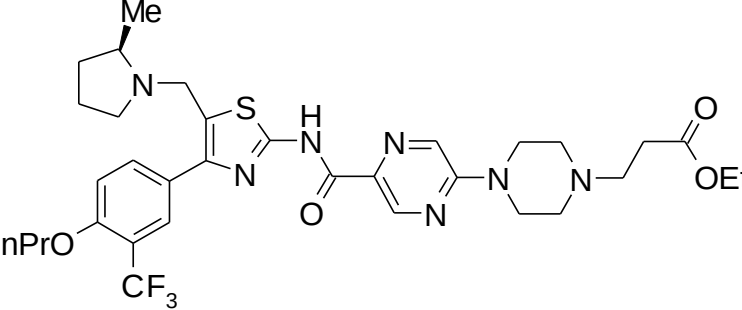
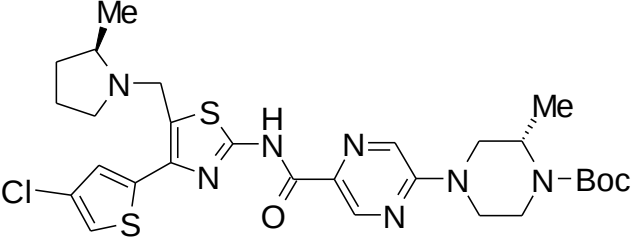
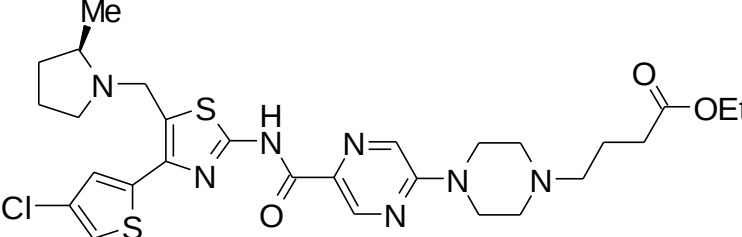
[Tabla 50]

EjP	Estructura
223	
224	
225	
226	

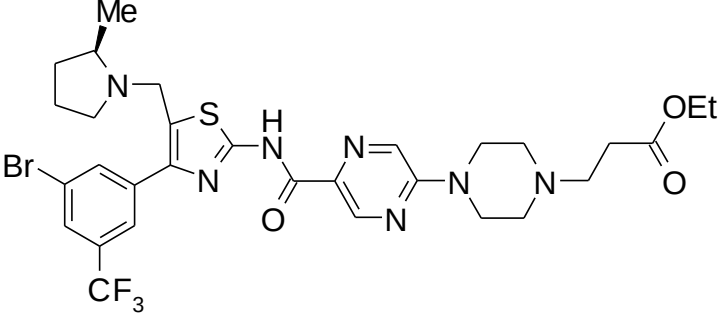
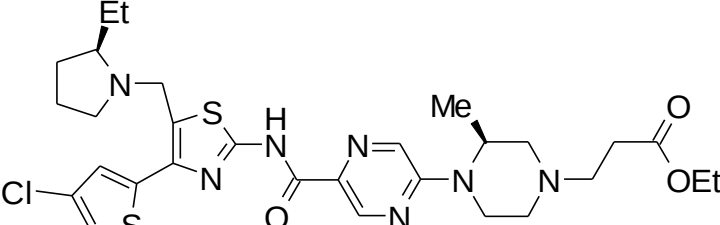
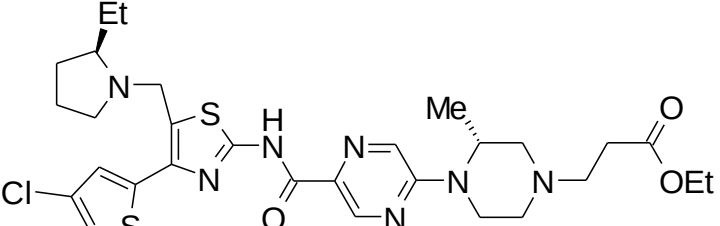
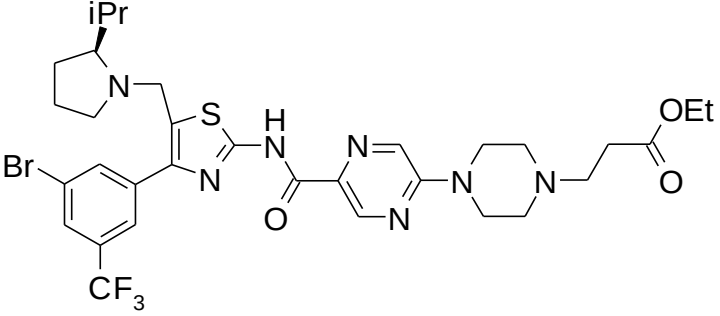
[Tabla 51]

EjP	Estructura
227	
228	
229	
230	
231	

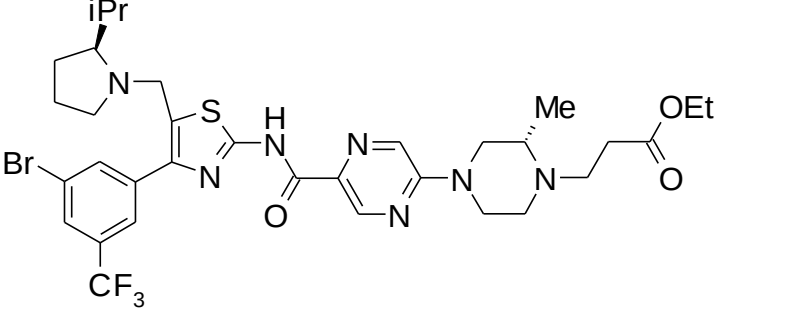
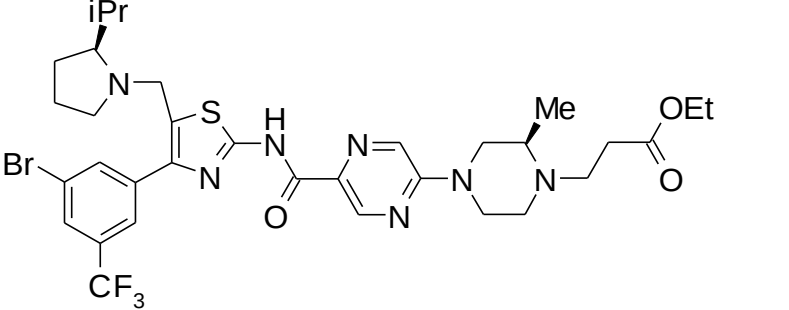
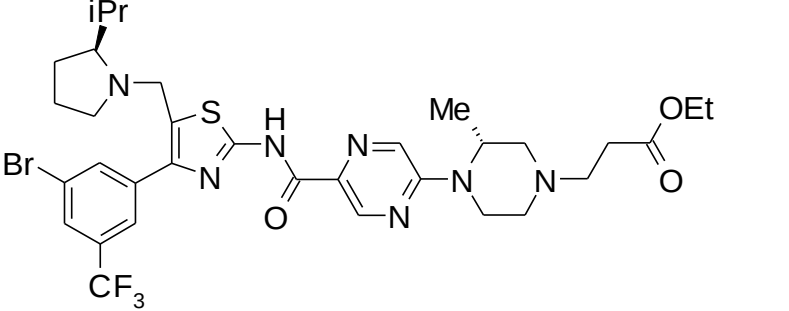
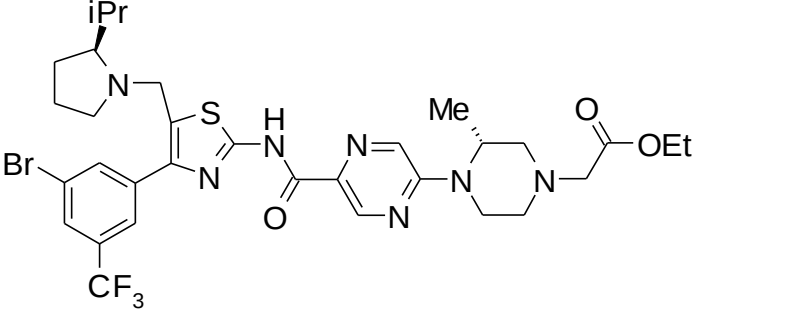
[Tabla 52]

EjP	Estructura
232	
233	
234	
235	

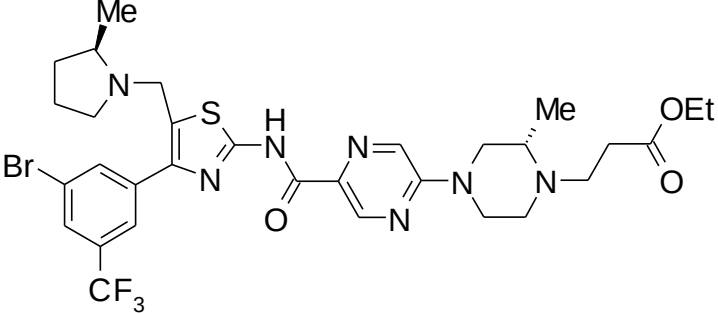
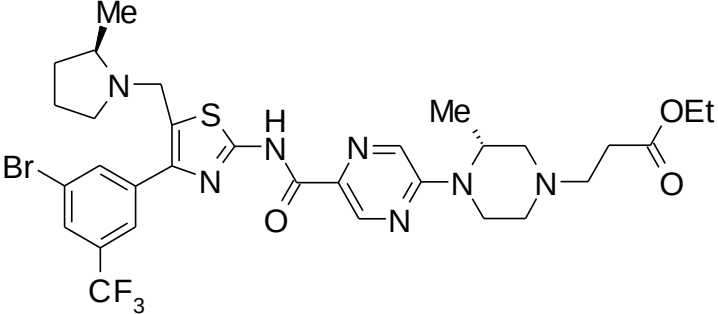
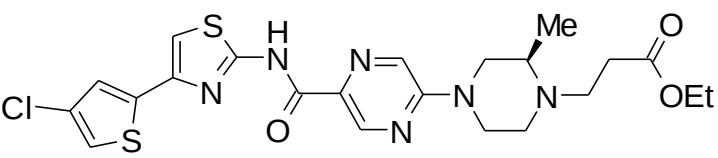
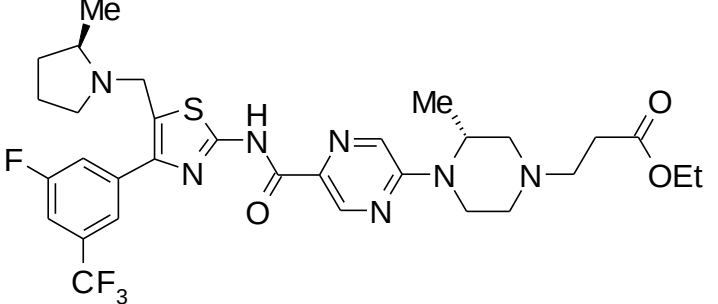
[Tabla 53]

EjP	Estructura
236	
237	
238	
239	

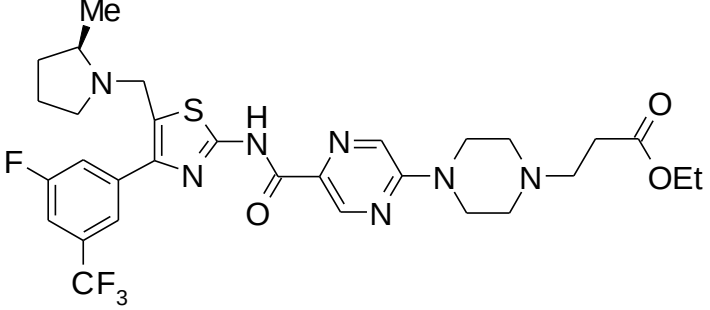
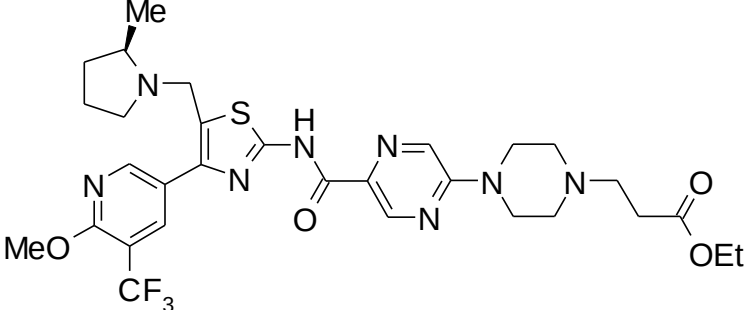
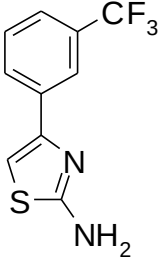
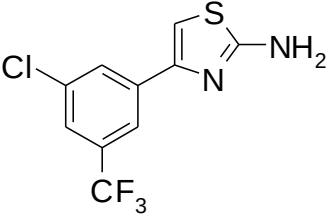
[Tabla 54]

EjP	Estructura
240	
241	
242	
243	

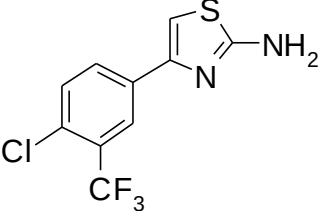
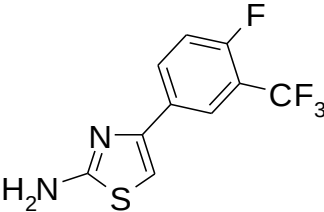
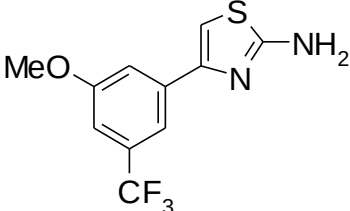
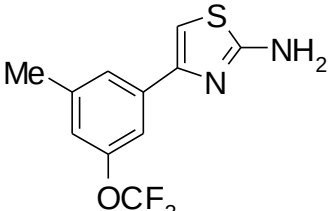
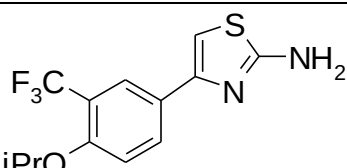
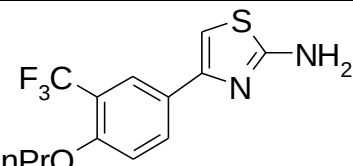
[Tabla 55]

EjP	Estructura
244	
245	
246	
247	

[Tabla 56]

EjP	Estructura
248	
249	
250	
251	

[Tabla 57]

EjP	Estructura
252	
253	
254	
255	
256	
257	

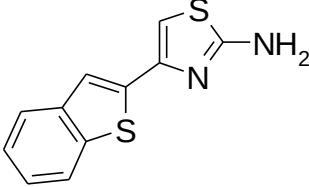
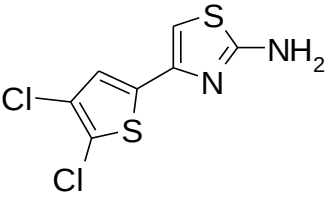
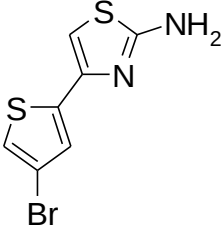
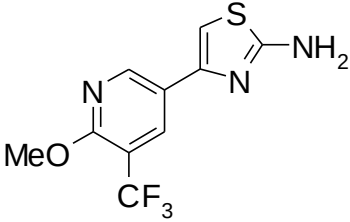
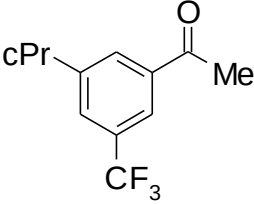
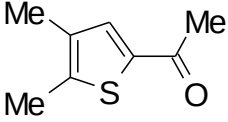
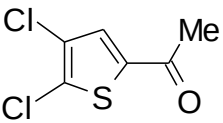
[Tabla 58]

EjP	Estructura
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

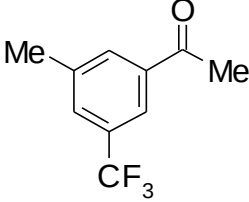
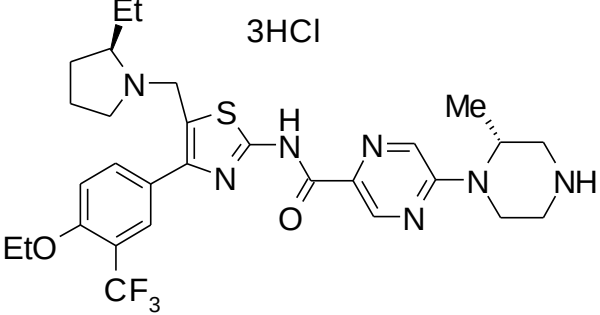
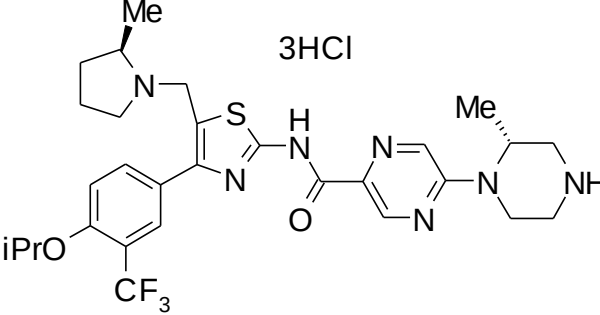
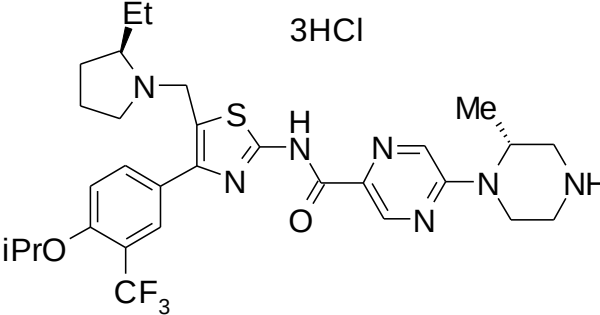
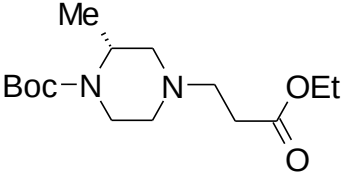
[Tabla 59]

EjP	Estructura
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

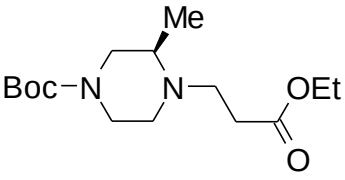
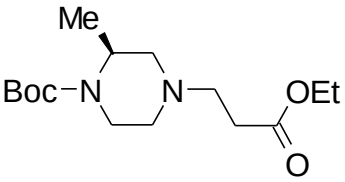
[Tabla 60]

EjP	Estructura
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

[Tabla 61]

EjP	Estructura
279	
280	
281	
282	
283	

[Tabla 62]

EjP	Estructura
284	 <chem>CCOC(=O)CCN1CCN(C1)C(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
285	 <chem>CCOC(=O)CCN1CCN(C1)C(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>

[Tabla 63]

EjP	PSyn	Datos
1	EjP1	ESI+: 500, 502
2	EjP2	APCI/ESI+: 488
3	EjP3	RMN-DMSO-d6: 7,55 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,76 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 1,3Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,3Hz), 12,68 (1H, brs)
4	EjP4	ESI+: 265
5	EjP5	ESI+: 360
6	EjP6	ESI+: 374
7	EjP7	ESI+: 348
8	EjP8	ESI+: 564
9	EjP9	ESI+: 201
10	EjP10	ESI+: 100
11	EjP11	ESI+: 390
12	EjP12	ESI+: 418, 420
13	EjP13	ESI+: 377
14	EjP14	ESI+: 593, 595
15	EjP15	ESI+: 389
16	EjP16	ESI+: 402
17	EjP17	ESI+: 328
18	EjP18	ESI+: 618
19	EjP19	ESI+: 305
20	EjP20	ESI+: 313, 315
21	EjP21	ESI+: 664
22	EjP22	ESI+: 604
23	EjP23	ESI+: 233
24	EjP24	ESI+: 501
25	EjP25	ESI+: 650
26	EjP26	ESI+: 247
27	EjP27	ESI+: 200
28	EjP28	ESI+: 287
29	EjP29	ESI+: 521, 523
30	EjP30	ESI+: 263
31	EjP31	CI+: 195
32	EjP32	ESI+: 220

[Tabla 64]

EjP	PSyn	Datos
33	EjP33	ESI+: 219
34	EjP34	ESI+: 222
35	EjP35	ESI+: 250
36	EjP36	CI+: 256, 258
37	EjP37	ESI+: 247
38	EjP38	El: 228
39	EjP39	APCI/ESI+: 167
40	EjP40	El: 266, 268
41	EjP41	ESI+: 237
42	EjP42	ESI+: 311
43	EjP43	ESI+: 590
44	EjP44	ESI+: 378 [M+Na] ⁺
45	EjP45	ESI+: 301
46	EjP1	ESI+: 512, 514
47	EjP1	ESI+: 512
48	EjP1	ESI+: 454
49	EjP1	ESI+: 512
50	EjP1	ESI+: 526, 528
51	EjP1	ESI+: 540, 542
52	EjP1	ESI+: 540, 542
53	EjP1	ESI+: 554, 556
54	EjP1	ESI+: 516, 518
55	EjP1	ESI+: 500
56	EjP1	ESI+: 514, 516
57	EjP1	ESI+: 516, 518
58	EjP1	ESI+: 522
59	EjP1	ESI+: 496, 498
60	EjP1	ESI+: 522, 524
61	EjP1	ESI+: 536, 538
62	EjP1	ESI+: 496, 498
63	EjP1	ESI+: 540, 542
64	EjP1	ESI+: 530
65	EjP1	ESI+: 496
66	EjP1	ESI+: 548

[Tabla 65]

EjP	PSyn	Datos
67	EjP1	ESI+: 540
68	EjP2	ESI+: 468
69	EjP2	ESI+: 454, 456
70	EjP2	ESI+: 560, 562
71	EjP2	ESI+: 510, 512
72	EjP2	ESI+: 510, 512
73	EjP2	ESI+: 496, 498
74	EjP2	ESI+: 510, 512
75	EjP2	APCI/ESI+: 460
76	EjP2	ESI+: 588, 590
77	EjP2	APCI/ESI+: 498
78	EjP3	ESI+: 434, 436
79	EjP3	ESI+: 448, 450
80	EjP3	ESI+: 514, 516
81	EjP3	ESI+: 514, 516
82	EjP3	ESI+: 502, 504
83	EjP3	ESI+: 502, 504
84	EjP3	ESI+: 500, 502
85	EjP3	ESI+: 514, 516
86	EjP3	ESI+: 502, 504
87	EjP3	ESI+: 554, 556
88	EjP3	ESI+: 468, 470
89	EjP3	ESI+: 513, 515
90	EjP3	ESI+: 415, 417
91	EjP5	ESI+: 372
92	EjP5	ESI–: 312
93	EjP5	ESI+: 372
94	EjP5	ESI+: 376, 378
95	EjP5	ESI+: 360
96	EjP5	ESI+: 374
97	EjP5	ESI+: 400
98	EjP5	ESI+: 356
99	EjP5	ESI+: 382
100	EjP5	ESI+: 396

[Tabla 66]

EjP	PSyn	Datos
101	EjP5	ESI+: 356
102	EjP5	ESI+: 382
103	EjP5	RMN-DMSO-d6: 1,11 (3H, d, J = 6Hz), 1,30–1,41 (1H, m), 1,59–1,69 (2H, m), 1,87–1,98 (1H, m), 2,05–2,15 (1H, m), 2,35–2,45 (1H, m), 2,94–3,02 (1H, m), 3,18 (1H, d, J = 14Hz), 3,97 (3H, d, J = 2Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,98 (2H, brs), 7,87 (1H, brs), 8,02 (1H, dd, J = 13, 2Hz)
104	EjP5	RMN-DMSO-d6: 1,14 (3H, d, J = 6Hz), 1,30–1,42 (1H, m), 1,58–1,70 (2H, m), 1,87–1,98 (1H, m), 2,04–2,14 (1H, m), 2,34–2,44 (1H, m), 2,95–3,03 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 14Hz), 3,91 (3H, d, J = 1Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,93 (2H, brs), 7,63 (1H, dd, J = 13, 2Hz), 7,72 (1H, t, J = 2Hz)
105	EjP5	RMN-DMSO-d6: 1,08 (3H, d, J = 6Hz), 1,29–1,41 (1H, m), 1,58–1,70 (2H, m), 1,86–1,97 (1H, m), 2,05–2,17 (1H, m), 2,34–2,45 (1H, m), 2,94–3,03 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 14Hz), 3,96 (1H, d, J = 14Hz), 6,96 (2H, brs), 7,42 (1H, t, J = 73Hz), 7,48 (1H, d, J = 9Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9, 2Hz), 8,14 (1H, d, J = 2Hz)
106	EjP5	ESI+: 400
107	EjP5	ESI+: 370
108	EjP5	ESI+: 370
109	EjP5	ESI+: 356
110	EjP5	ESI+: 370
111	EjP5	ESI+: 420, 422
112	EjP5	ESI+: 448, 450
113	EjP6	ESI+: 374
114	EjP6	ESI+: 362
115	EjP6	ESI+: 362
116	EjP7	ESI+: 376, 378
117	EjP7	ESI+: 360
118	EjP7	ESI+: 376
119	EjP7	ESI+: 392
120	EjP7	ESI+: 374
121	EjP7	ESI+: 414
122	EjP9	ESI+: 201

[Tabla 67]

EjP	PSyn	Datos
123	EjP9	ESI+: 201
124	EjP9	ESI+: 201
125	EjP9	ESI+: 187
126	EjP11	ESI+: 414
127	EjP11	ESI+: 356
128	EjP11	ESI+: 414
129	EjP11	ESI+: 416
130	EjP11	ESI+: 398
131	EjP11	ESI+: 424
132	EjP11	ESI+: 438
133	EjP11	ESI+: 398
134	EjP11	ESI+: 442
135	EjP11	ESI+: 424
136	EjP11	APCI/ESI+: 432
137	EjP11	APCI/ESI+: 398
138	EjP11	ESI+: 450
139	EjP11	ESI+: 442
140	EjP11	ESI+: 412
141	EjP11	ESI+: 412
142	EjP11	ESI+: 398
143	EjP11	ESI+: 412
144	EjP11	ESI+: 462, 464
145	EjP11	ESI+: 490, 492
146	EjP11	ESI+: 416
147	EjP11	ESI+: 416
148	EjP11	ESI+: 404
149	EjP11	ESI+: 404
150	EjP11	ESI+: 402
151	EjP18	ESI+: 632, 634
152	EjP11	ESI+: 418
153	EjP11	ESI+: 434
154	EjP11	ESI+: 416
155	EjP11	ESI+: 456
156	EjP12	ESI+: 418, 420

[Tabla 68]

EjP	PSyn	Datos
157	EjP13	ESI+: 389
158	EjP13	ESI+: 331
159	EjP13	ESI+: 389
160	EjP13	ESI+: 393
161	EjP13	ESI+: 359
162	EjP13	ESI+: 399
163	EjP13	ESI+: 373
164	EjP13	ESI+: 399
165	EjP13	APCI/ESI+: 407
166	EjP13	APCI/ESI+: 373
167	EjP13	ESI+: 425
168	EjP13	ESI+: 417
169	EjP13	ESI+: 437, 439
170	EjP13	ESI+: 393, 395
171	EjP14	ESI+: 593, 595
172	EjP16	ESI+: 402
173	EjP17	ESI+: 372
174	EjP17	ESI+: 386
175	EjP17	ESI+: 400
176	EjP17	ESI+: 400
177	EjP17	ESI+: 414
178	EjP17	ESI+: 294
179	EjP17	ESI+: 308
180	EjP17	ESI+: 314
181	EjP17	APCI/ESI+: 320
182	EjP17	APCI/ESI+: 348
183	EjP17	APCI/ESI+: 358, 360
184	EjP17	ESI+: 362
185	EjP17	ESI+: 373
186	EjP17	ESI+: 328, 330
187	EjP18	ESI–: 510
188	EjP18	ESI+: 526
189	EjP19	ESI+: 321
190	EjP19	ESI+: 317

[Tabla 69]

EjP	PSyn	Datos
191	EjP19	ESI+: 317
192	EjP19	ESI+: 259
193	EjP19	ESI+: 321
194	EjP19	ESI+: 317
195	EjP19	ESI+: 305
196	EjP19	ESI+: 287
197	EjP19	ESI+: 327
198	EjP19	ESI+: 301
199	EjP19	ESI+: 327
200	EjP19	ESI+: 335
201	EjP19	ESI+: 301
202	EjP19	ESI+: 353
203	EjP19	ESI+: 345
204	EjP19	ESI+: 365, 367
205	EjP20	RMN-DMSO-d ₆ : 3.87 (3H, s), 8.01 (1H, s), 8.05 (2H, s)
206	EjP20	ESI+: 385
207	EjP20	ESI+: 399
208	EjP20	ESI+: 293
209	EjP20	ESI+: 313, 315
210	EjP20	APCI/ESI+: 319
211	EjP20	APCI/ESI+: 347
212	EjP20	APCI/ESI+: 357
213	EjP20	ESI+: 372
214	EjP21	RMN-DMSO-d ₆ : 1,13–1,26 (9H, m), 1,34–1,45 (1H, m), 1,60–1,76 (2H, m), 1,90–2,12 (2H, m), 2,16–2,28 (2H, m), 2,45–2,70 (5H, m), 2,78–2,85 (1H, m), 2,92–2,99 (1H, m), 3,00–3,07 (1H, m), 3,10–3,22 (1H, m), 3,55–3,62 (1H, m), 4,01–4,14 (2H, m), 4,15–4,23 (1H, m), 4,26–4,35 (1H, m), 4,66–4,78 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,1Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2Hz), 11,57 (1H, s)
215	EjP21	ESI–: 616
216	EjP22	ESI+: 604
217	EjP22	ESI+: 604
218	EjP24	ESI+: 541, 543

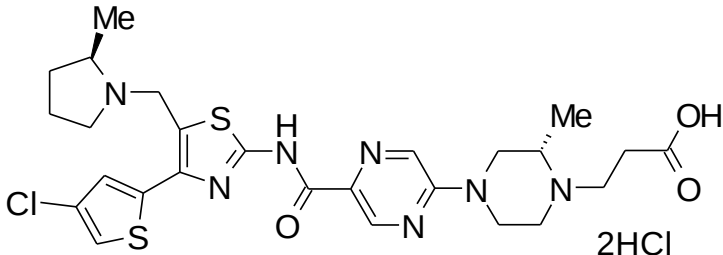
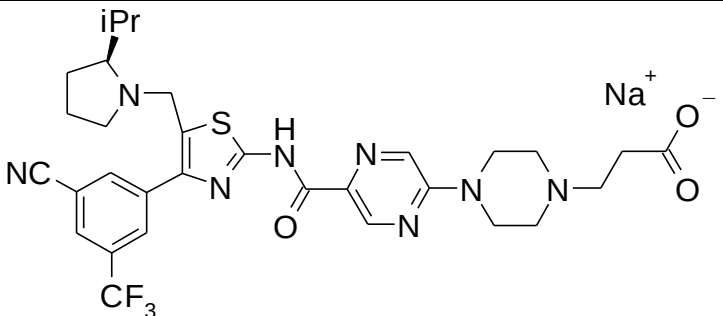
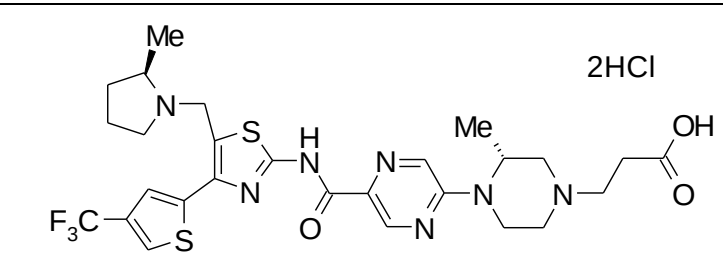
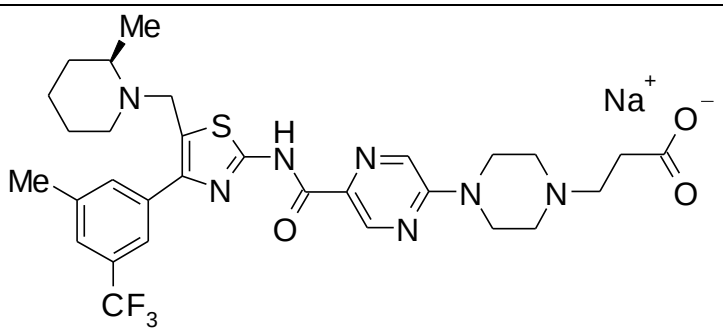
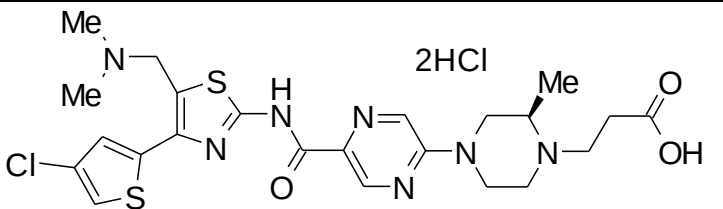
[Tabla 70]

EjP	PSyn	Datos
219	EjP24	ESI+: 523
220	EjP29	ESI+: 676
221	EjP29	ESI+: 666, 668
222	EjP29	ESI+: 666, 668
223	EjP29	ESI+: 652, 654
224	EjP29	ESI+: 652, 654
225	EjP29	ESI+: 666, 668
226	EjP29	ESI+: 664
227	EjP29	ESI+: 666, 668
228	EjP29	ESI+: 664
229	EjP29	ESI+: 690
230	EjP29	ESI+: 618, 620
231	EjP29	ESI+: 618
232	EjP29	ESI+: 664
233	EjP29	ESI+: 690
234	EjP29	ESI+: 618
235	EjP29	ESI+: 618
236	EjP29	ESI+: 710, 712
237	EjP29	ESI+: 632, 634
238	EjP29	ESI+: 632, 634
239	EjP29	ESI+: 738, 740
240	EjP29	ESI+: 752, 754
241	EjP29	ESI+: 752, 754
242	EjP29	ESI+: 752, 754
243	EjP29	ESI+: 738, 740
244	EjP29	ESI+: 724, 726
245	EjP29	ESI+: 724, 726
246	EjP29	ESI–: 519, 521
247	EjP29	ESI+: 664
248	EjP29	ESI+: 650
249	EjP29	ESI+: 663
250	EjP30	ESI+: 245
251	EjP30	ESI+: 279
252	EjP30	ESI+: 279, 281

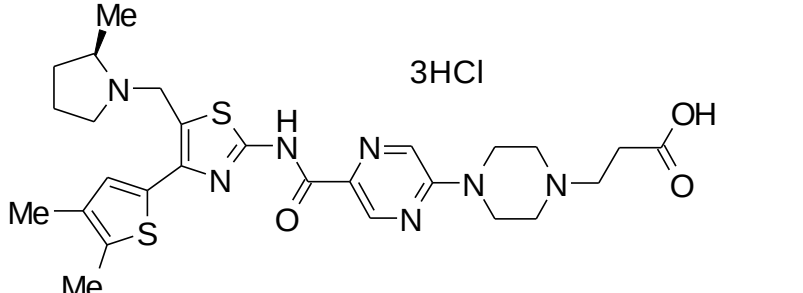
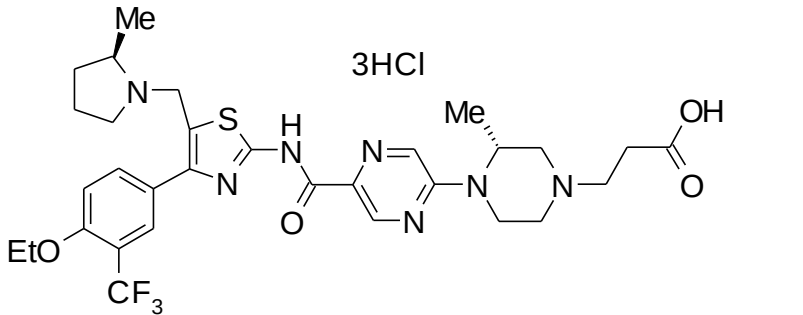
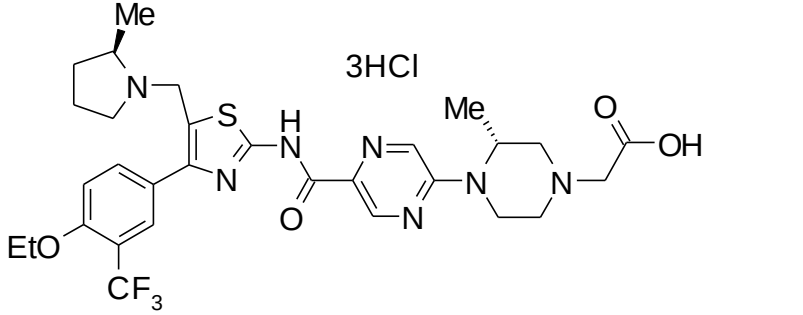
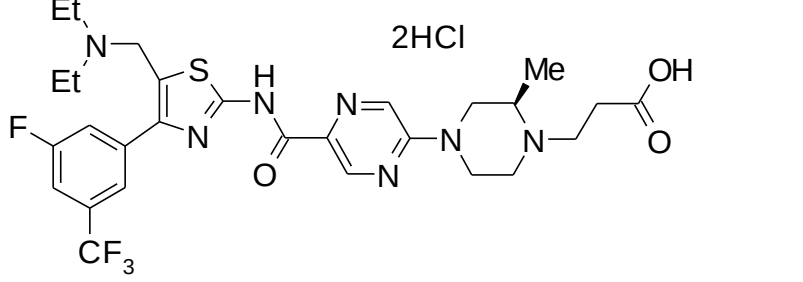
[Tabla 71]

EjP	PSyn	Datos
253	EjP30	ESI+: 263
254	EjP30	ESI+: 275
255	EjP30	ESI+: 275
256	EjP30	ESI+: 303
257	EjP30	ESI+: 303
258	EjP30	ESI+: 259, 261
259	EjP30	ESI+: 275
260	EjP30	ESI+: 285
261	EjP30	ESI+: 293
262	EjP30	ESI+: 275
263	EjP30	ESI+: 289
264	EjP30	ESI+: 285
265	EjP30	ESI+: 259
266	EjP30	ESI+: 323, 325
267	EjP30	ESI+: 197
268	EjP30	ESI+: 217, 219
269	EjP30	APCI/ESI+: 223
270	EjP30	APCI/ESI+: 251
271	EjP30	ESI+: 211
272	EjP30	ESI+: 233
273	EjP30	ESI+: 251, 253
274	EjP30	APCI/ESI+: 261, 263
275	EjP30	ESI+: 276
276	EjP38	EI: 228
277	EjP40	ESI+: 155
278	EjP40	EI: 194, 196
279	EjP41	EI: 202
280	EjP43	ESI+: 604
281	EjP43	ESI+: 604
282	EjP43	ESI+: 618
283	EjP45	ESI+: 301
284	EjP45	ESI+: 301
285	EjP45	ESI+: 301

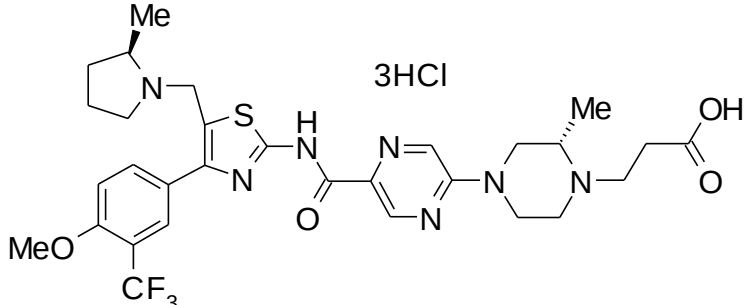
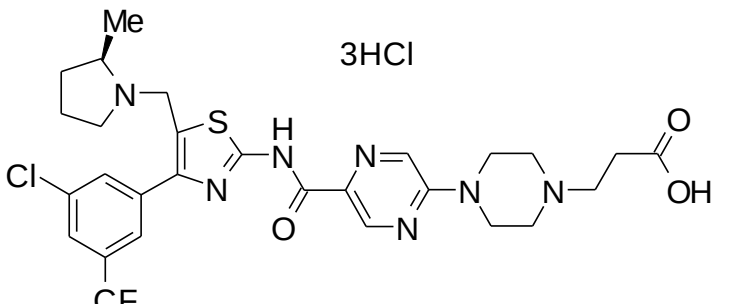
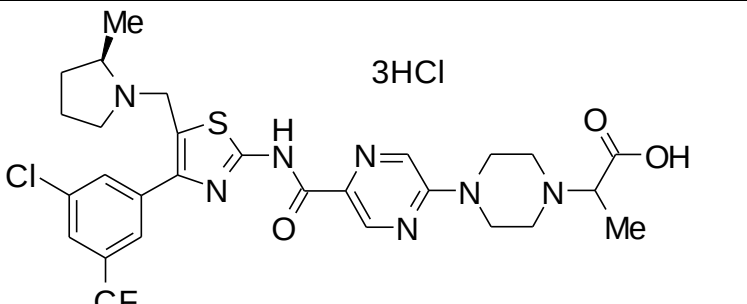
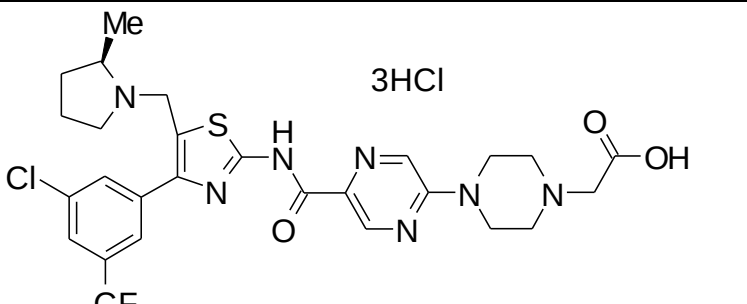
[Tabla 72]

Ej	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

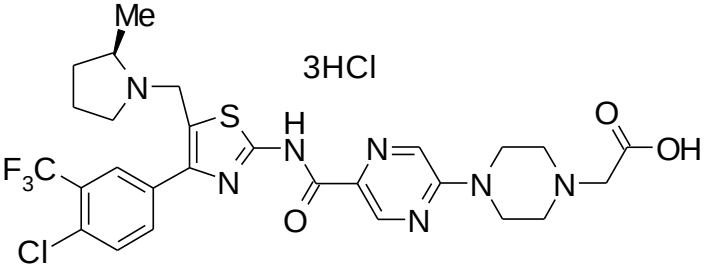
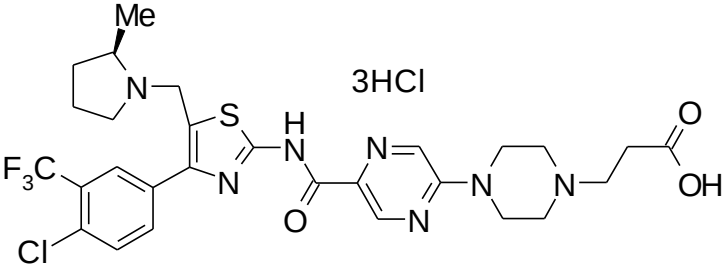
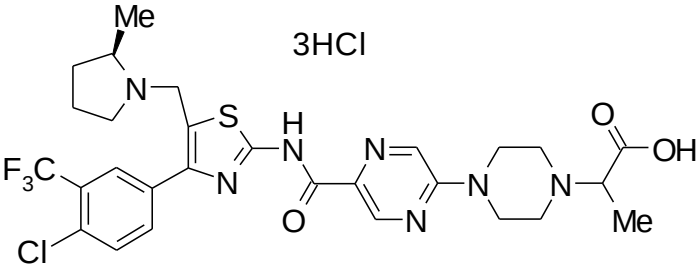
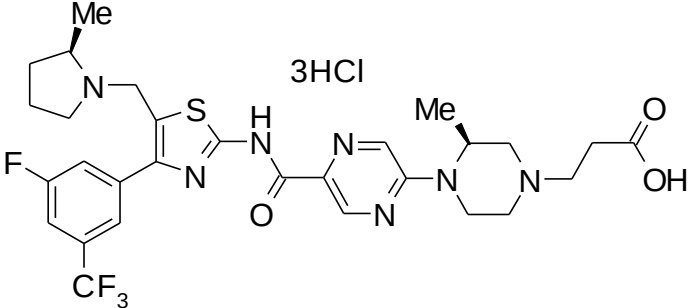
[Tabla 73]

Ej	Estructura
6	
7	
8	
9	

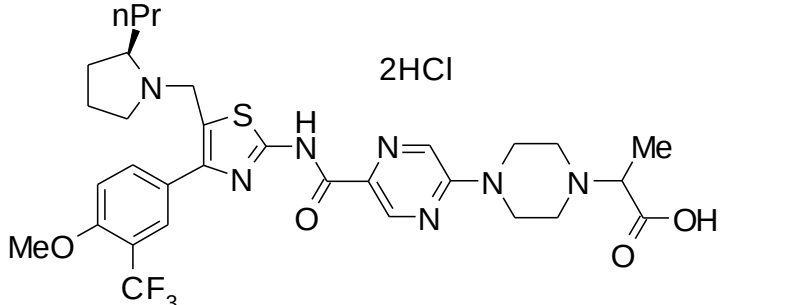
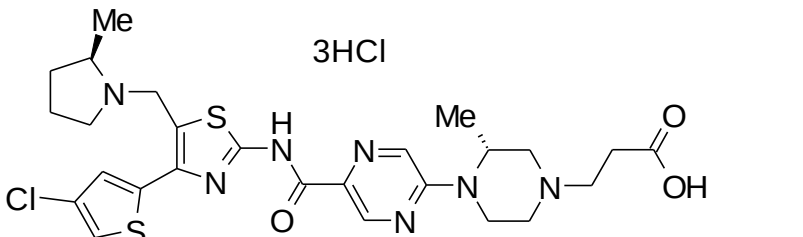
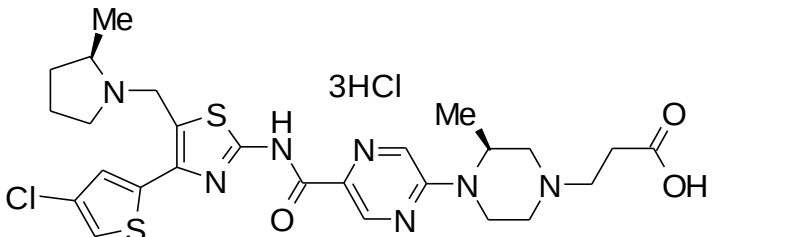
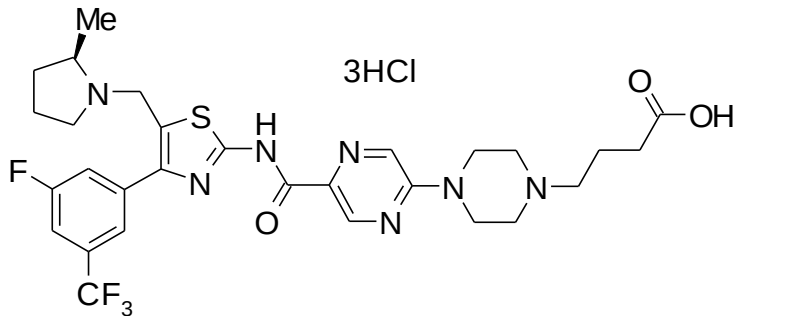
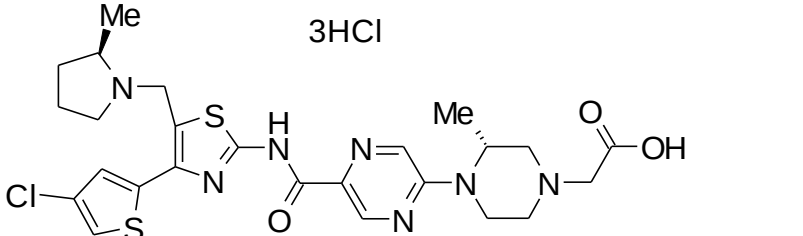
[Tabla 74]

Ej	Estructura
10	
11	
12	
13	

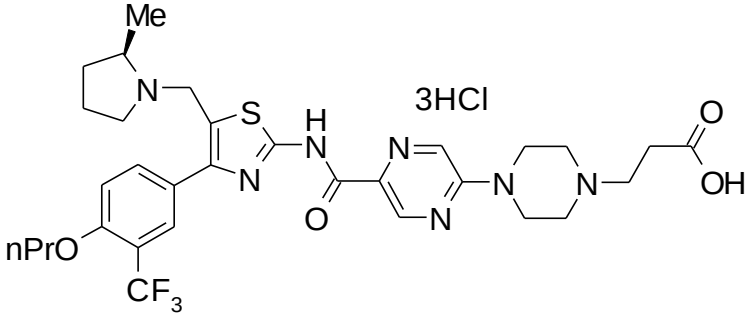
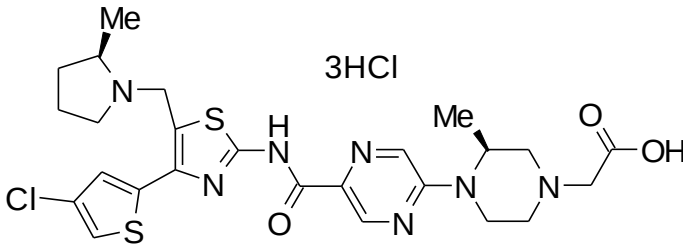
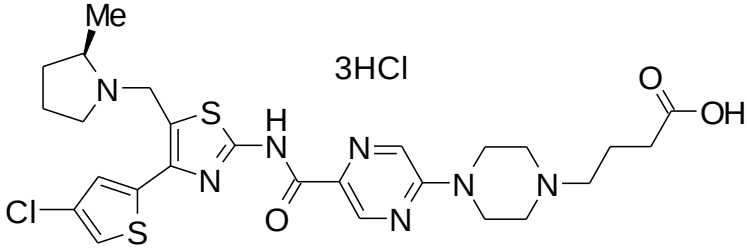
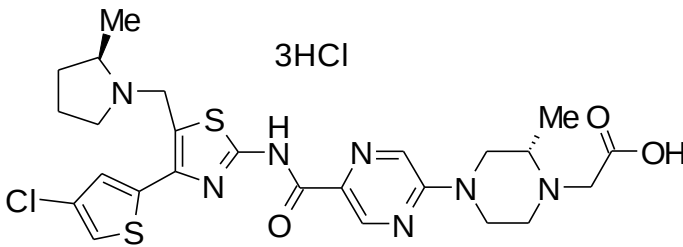
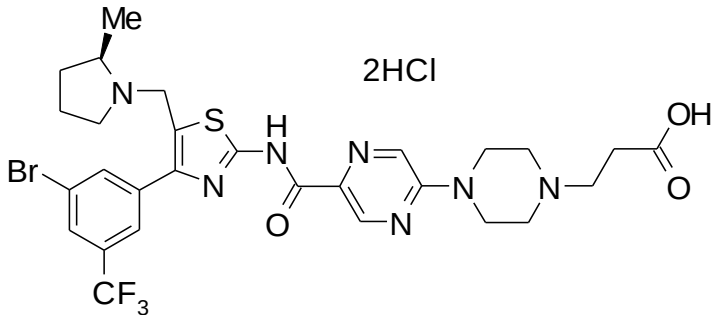
[Tabla 75]

Ej	Estructura
14	
15	
16	
17	

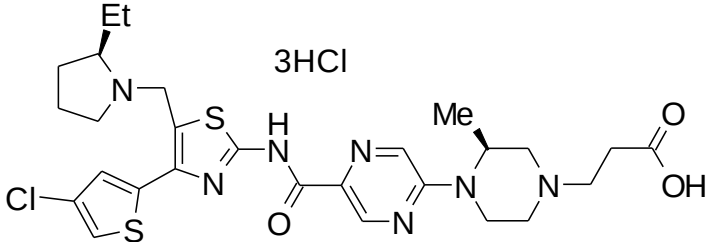
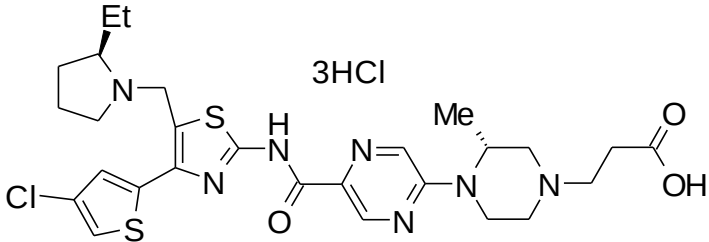
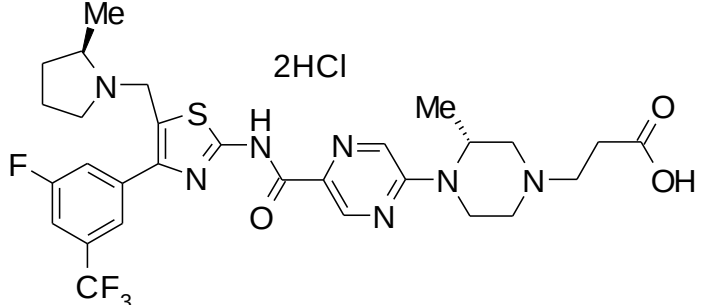
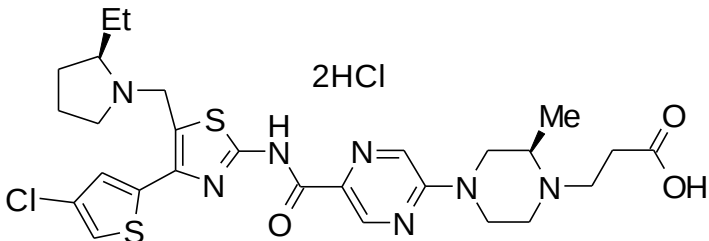
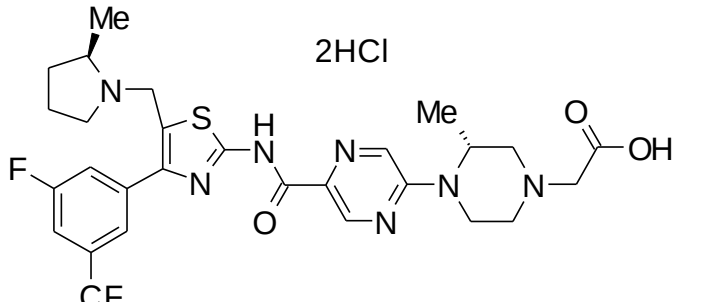
[Tabla 76]

Ej	Estructura
18	 Chemical structure 18: A thiazine derivative. It features a 4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl group attached to a thiazine ring. The thiazine ring is also substituted with an n-propyl group and a carboxylic acid group. The structure is shown as a dihydrochloride salt (2HCl).
19	 Chemical structure 19: A thiazine derivative. It features a 4-chlorophenyl group attached to a thiazine ring. The thiazine ring is also substituted with a methyl group and a carboxylic acid group. The structure is shown as a trihydrochloride salt (3HCl).
20	 Chemical structure 20: A thiazine derivative. It features a 4-chlorophenyl group attached to a thiazine ring. The thiazine ring is also substituted with a methyl group and a carboxylic acid group. The structure is shown as a trihydrochloride salt (3HCl).
21	 Chemical structure 21: A thiazine derivative. It features a 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl group attached to a thiazine ring. The thiazine ring is also substituted with a methyl group and a carboxylic acid group. The structure is shown as a trihydrochloride salt (3HCl).
22	 Chemical structure 22: A thiazine derivative. It features a 4-chlorophenyl group attached to a thiazine ring. The thiazine ring is also substituted with a methyl group and a carboxylic acid group. The structure is shown as a trihydrochloride salt (3HCl).

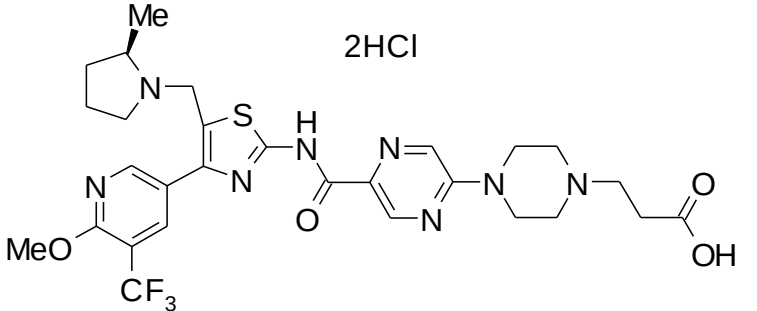
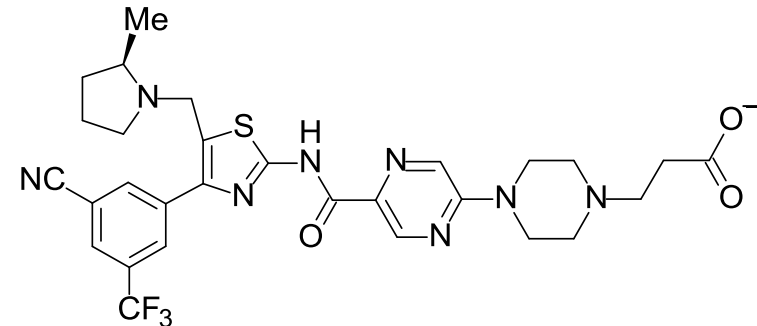
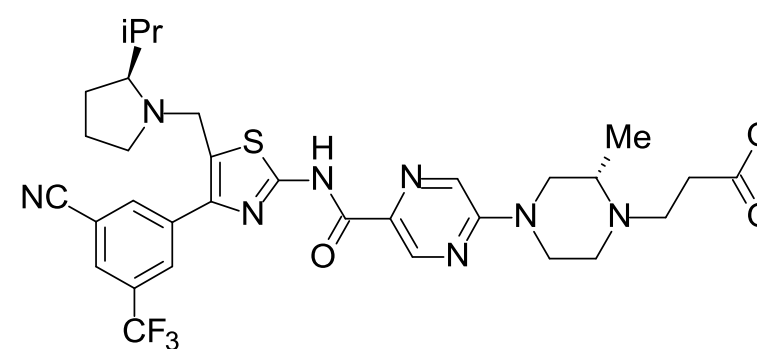
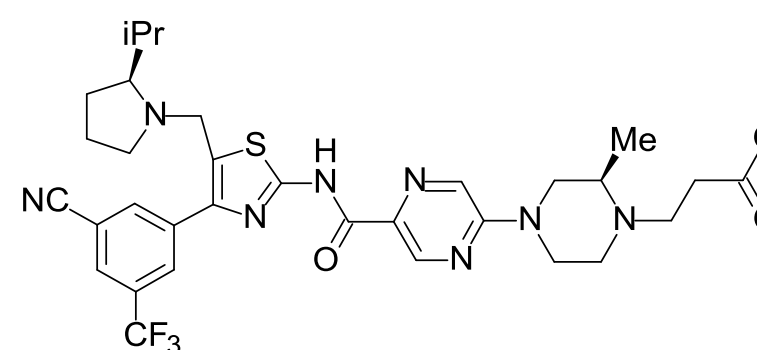
[Tabla 77]

Ej	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	

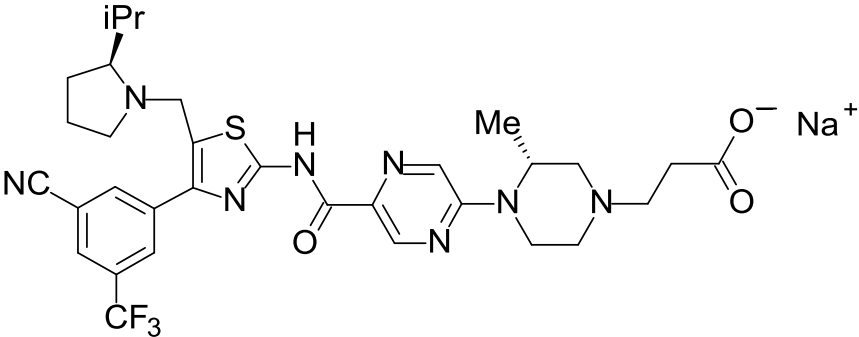
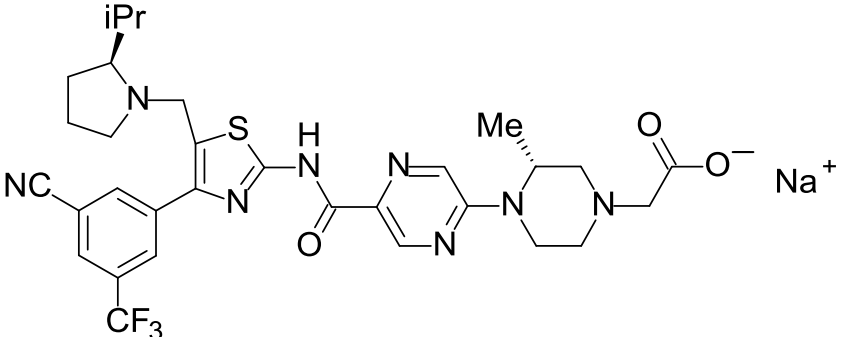
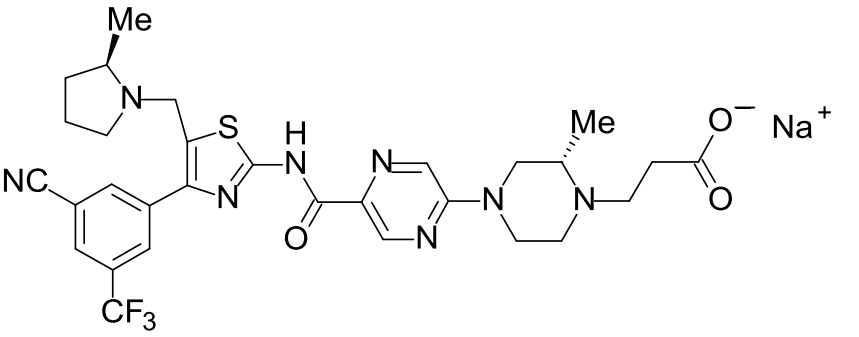
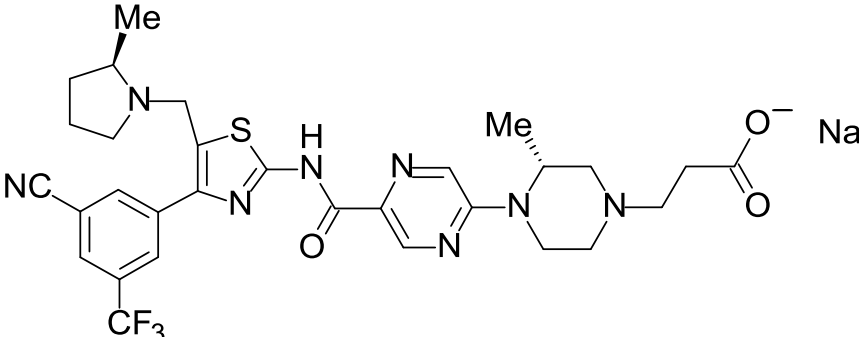
[Tabla 78]

Ej	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	

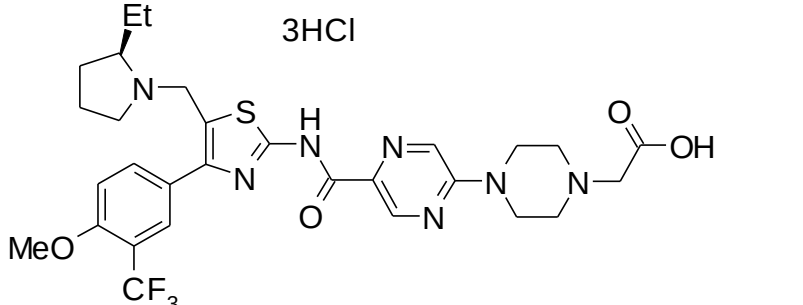
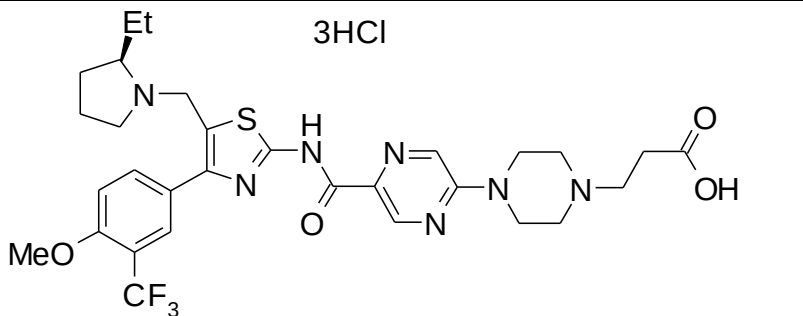
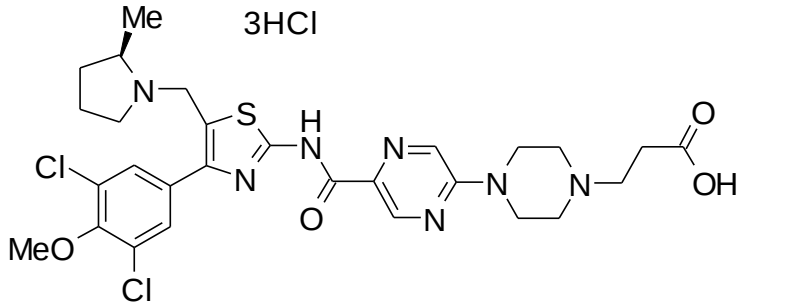
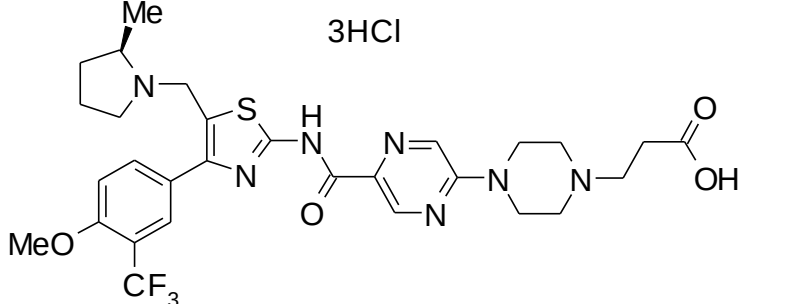
[Tabla 79]

Ej	Estructura
33	 2HCl
34	
35	
36	

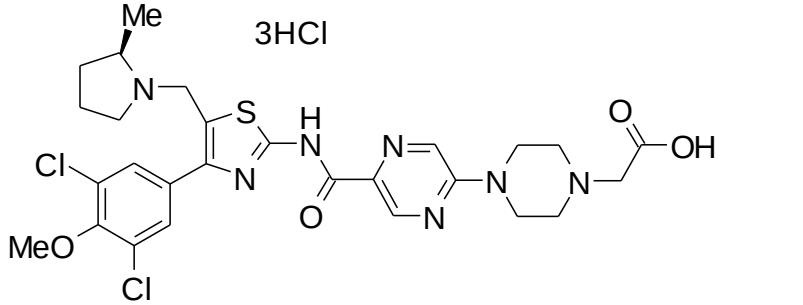
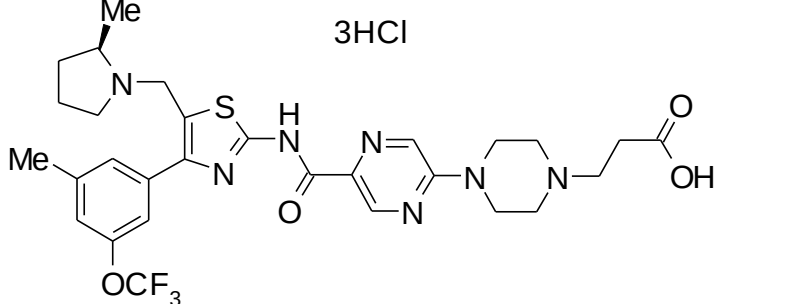
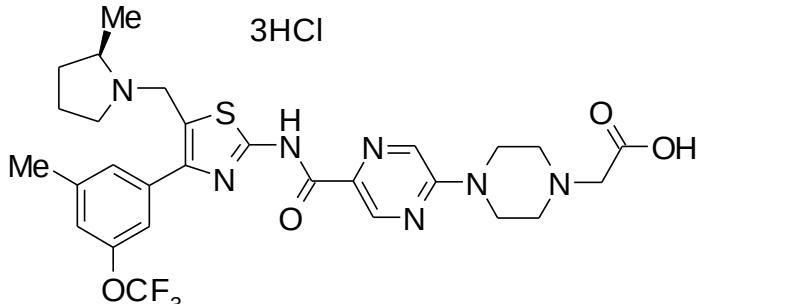
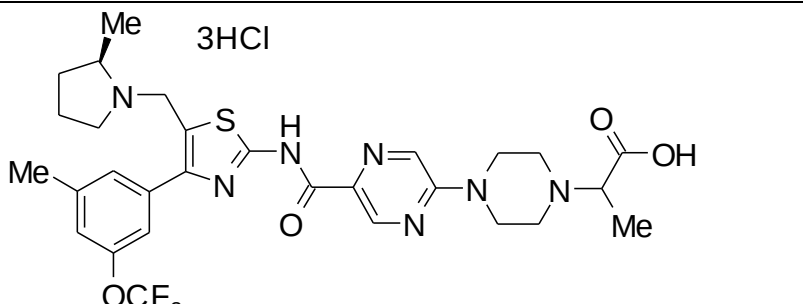
[Tabla 80]

Ej	Estructura
37	 <chem>CC1(C)CCN(C1)Cc2sc(C(=O)Nc3ncnc4c3N(CCN4C)CC(=O)[O-])[nH]2c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>
38	 <chem>CC1(C)CCN(C1)Cc2sc(C(=O)Nc3ncnc4c3N(CCN4C)CC(=O)[O-])[nH]2c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>
39	 <chem>CC1(C)CCN(C1)Cc2sc(C(=O)Nc3ncnc4c3N(CCN4C)CC(=O)[O-])[nH]2c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>
40	 <chem>CC1(C)CCN(C1)Cc2sc(C(=O)Nc3ncnc4c3N(CCN4C)CC(=O)[O-])[nH]2c5ccc(C#N)c(C(F)(F)F)c5.[Na+]</chem>

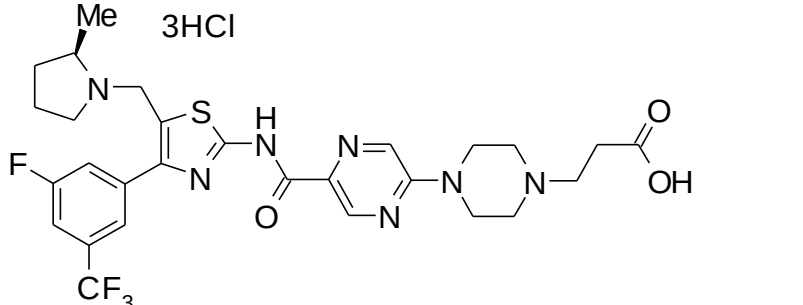
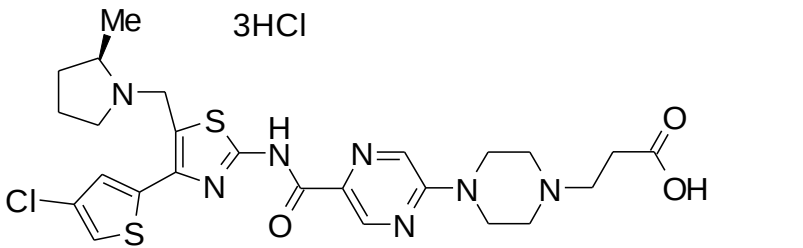
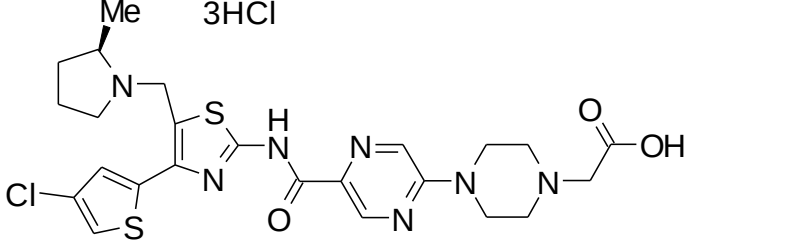
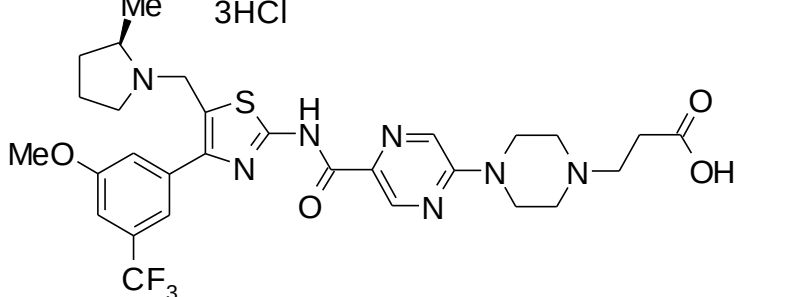
[Tabla 81]

Ej	Estructura
41	3HCl 
42	3HCl 
43	3HCl 
44	3HCl 

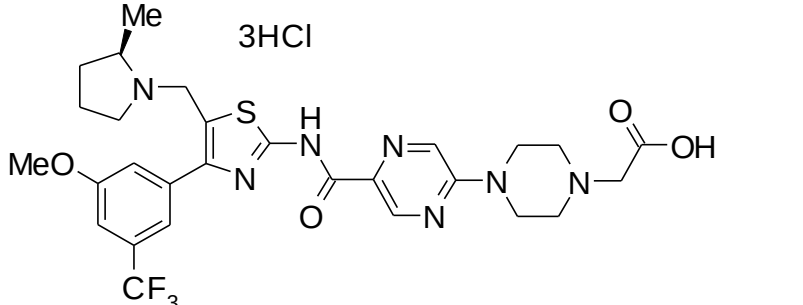
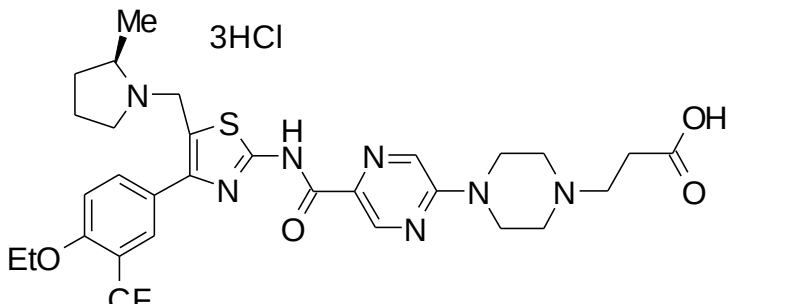
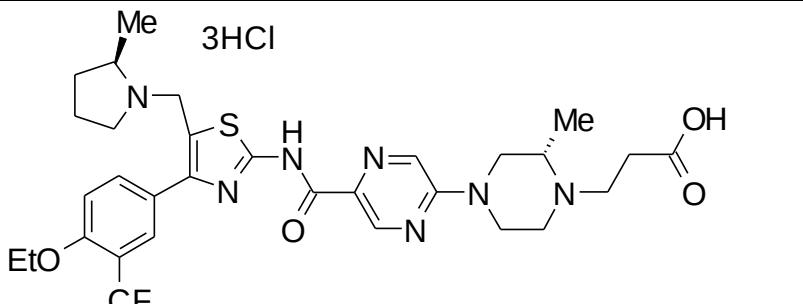
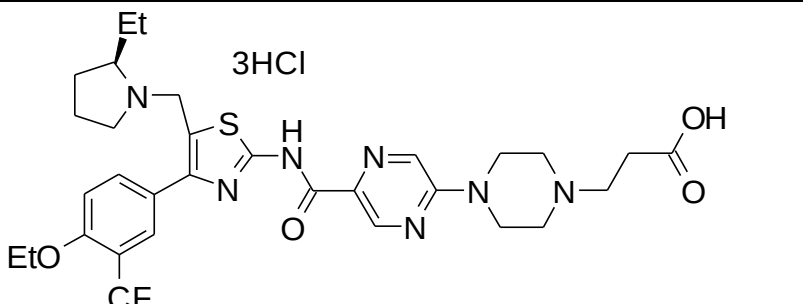
[Tabla 82]

Ej	Estructura
45	3HCl 
46	3HCl 
47	3HCl 
48	3HCl 

[Tabla 83]

Ej	Estructura
49	
50	
51	
52	

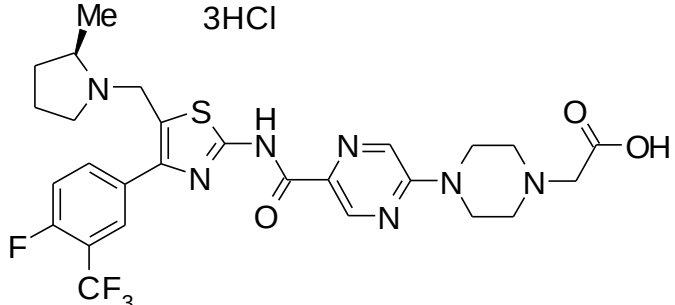
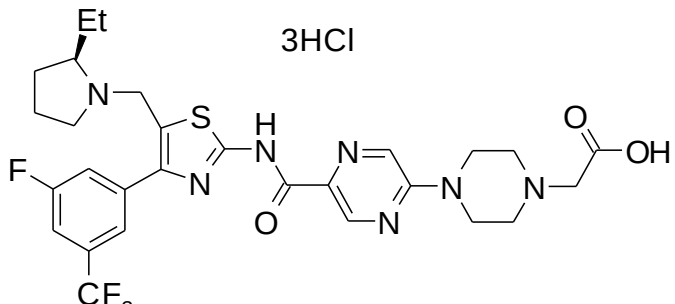
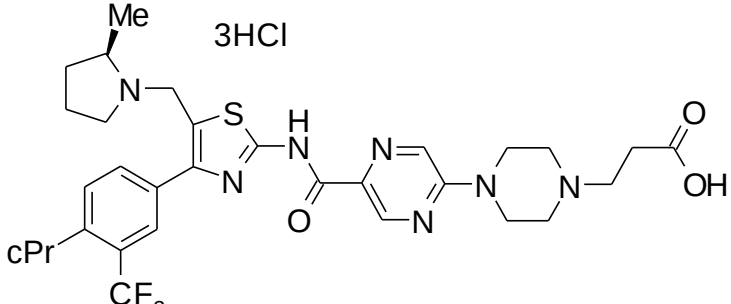
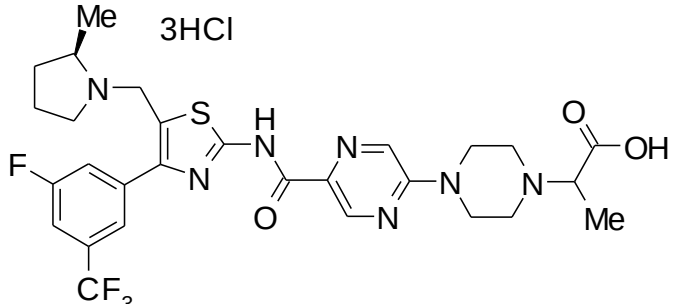
[Tabla 84]

Ej	Estructura
53	
54	
55	
56	

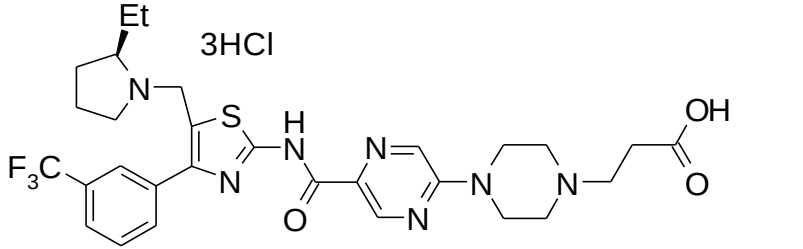
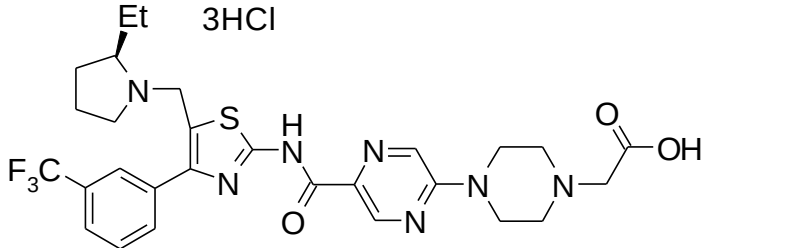
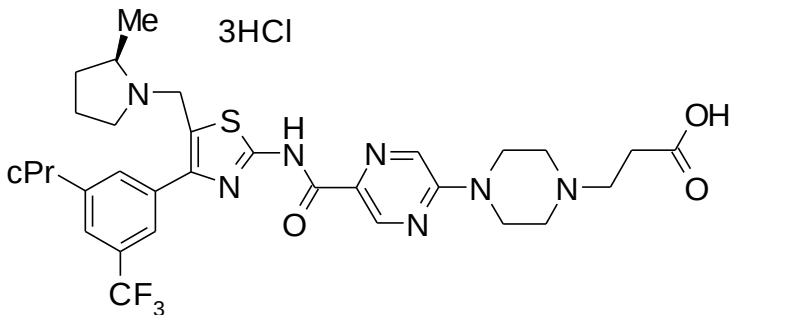
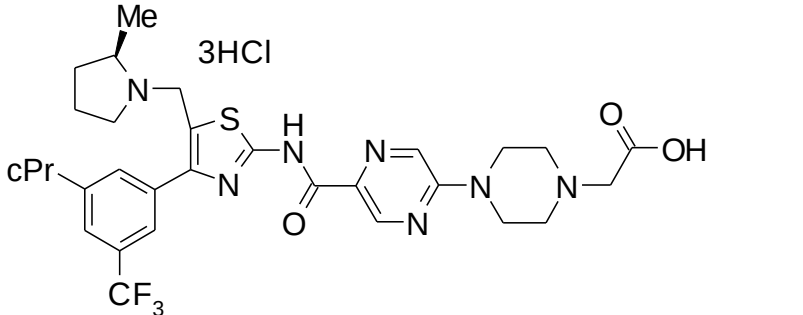
[Tabla 85]

Ej	Estructura
57	 <chem>CC[C@H]1CCCN1C/C=C2\N=C(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5ccc(OC(C)C)c(C(F)(F)F)c5.[Cl-].[Cl-].[Cl-]</chem>
58	 <chem>CC[C@H]1CCCN1C/C=C2\N=C(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)C)CC(=O)O)c3)c5ccc(OC(C)C)c(C(F)(F)F)c5.[Cl-].[Cl-].[Cl-]</chem>
59	 <chem>CC[C@H]1CCCN1C/C=C2\N=C(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5ccc(OC(C)C)c(C(F)(F)F)c5.[Cl-].[Cl-].[Cl-]</chem>
60	 <chem>CC[C@H]1CCCN1C/C=C2\N=C(NC(=O)c3ncnc(N4CCN(CC4)CC(=O)O)c3)c5cc(F)c(C(F)(F)F)cc5.[Cl-].[Cl-].[Cl-]</chem>

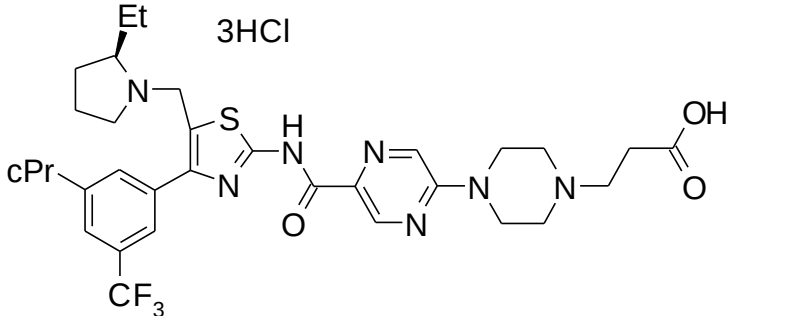
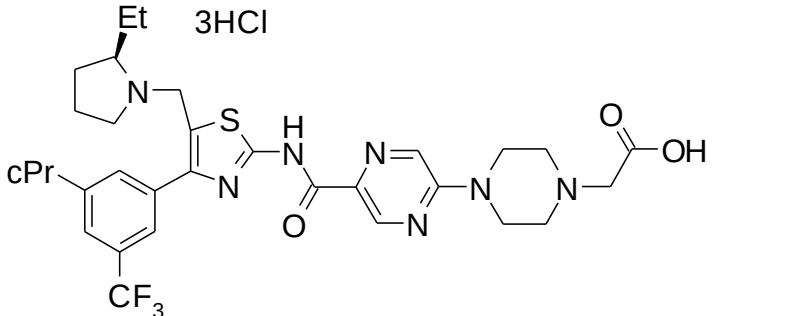
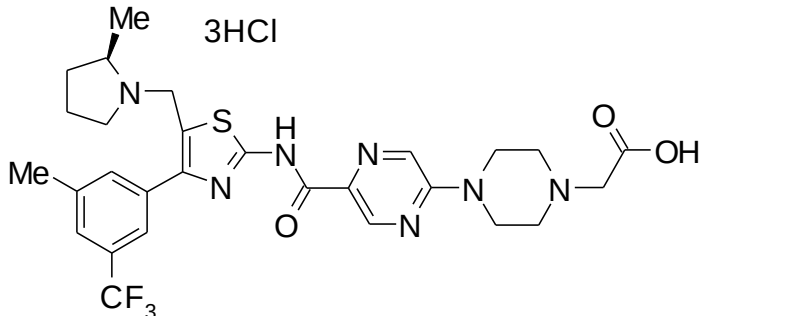
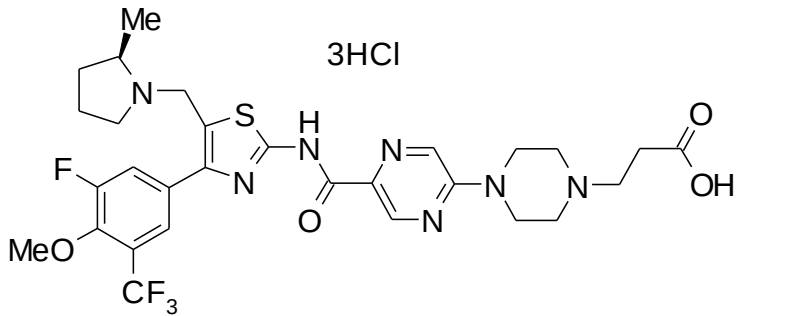
[Tabla 86]

Ej	Estructura
61	Me 3HCl 
62	Et 3HCl 
63	Me 3HCl 
64	Me 3HCl 

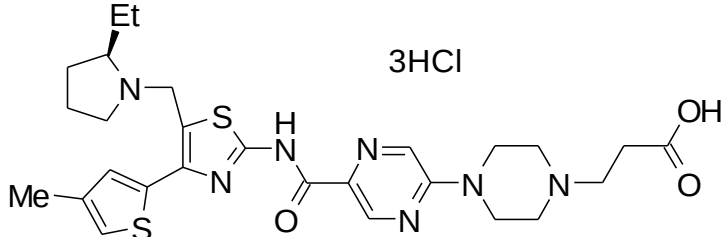
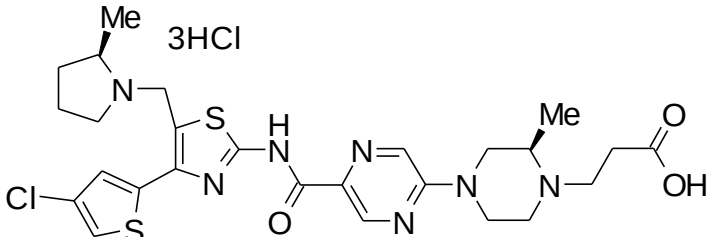
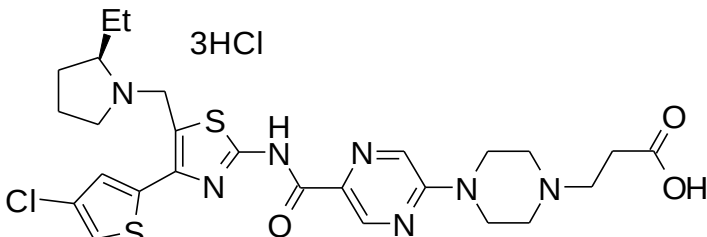
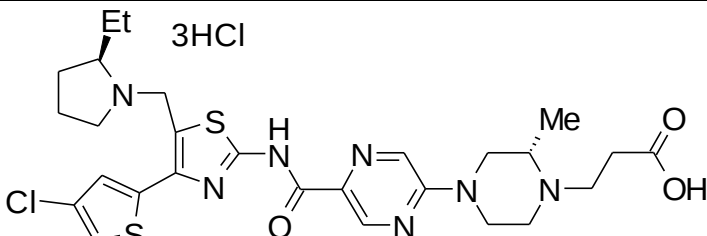
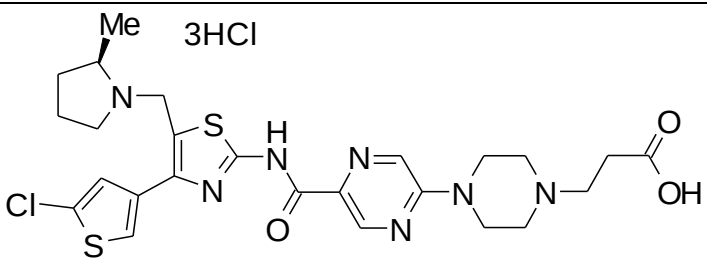
[Tabla 87]

Ej	Estructura
65	
66	
67	
68	

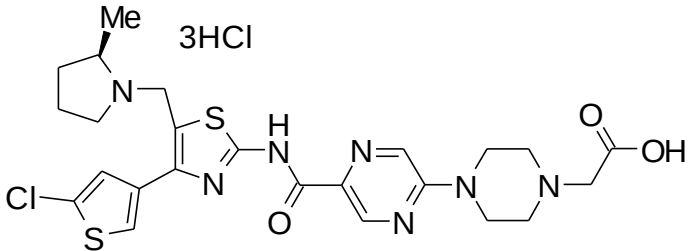
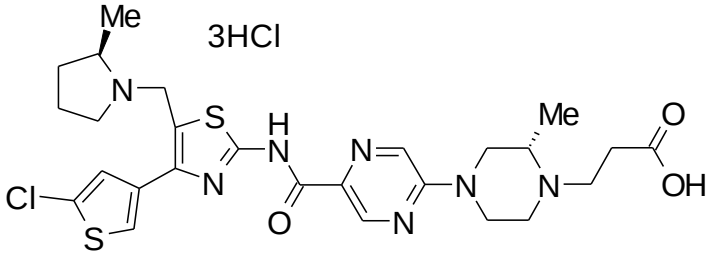
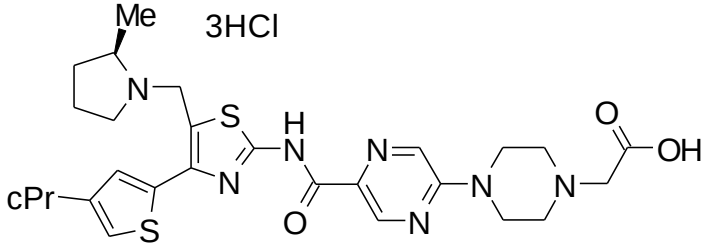
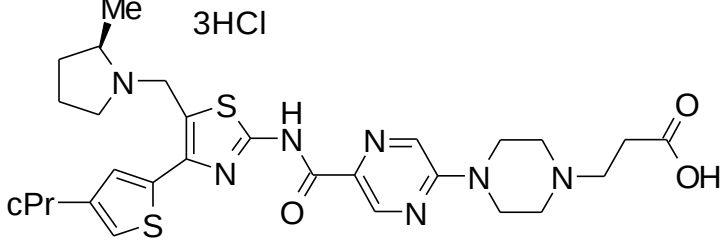
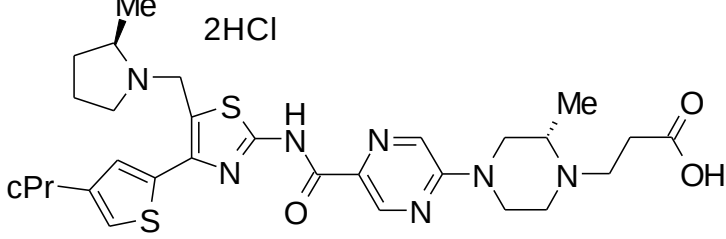
[Tabla 88]

Ej	Estructura
69	
70	
71	
72	

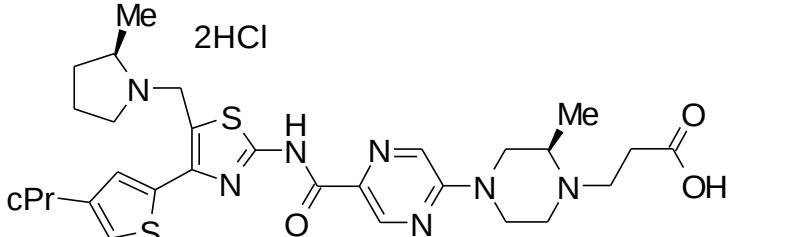
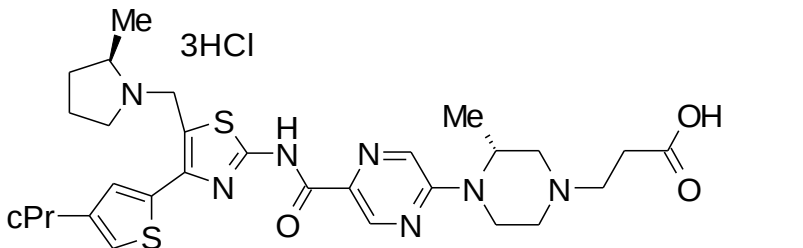
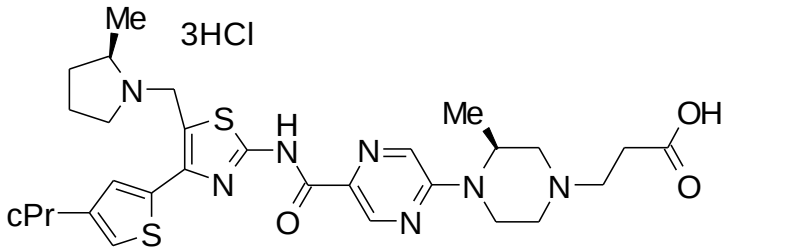
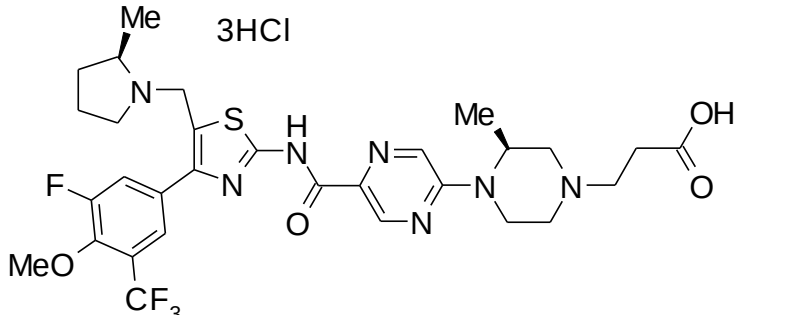
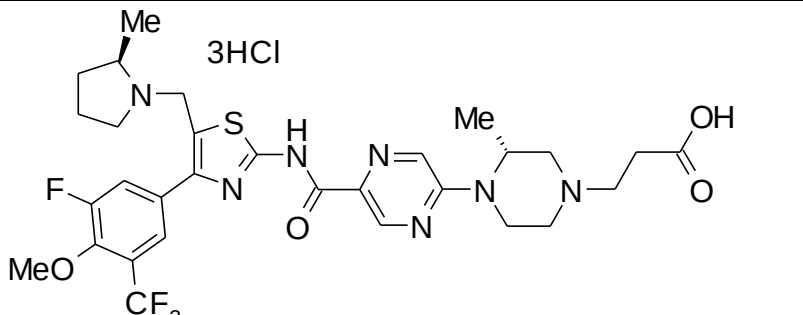
[Tabla 90]

Ej	Estructura
78	
79	
80	
81	
82	

[Tabla 91]

Ej	Estructura
83	
84	
85	
86	
87	

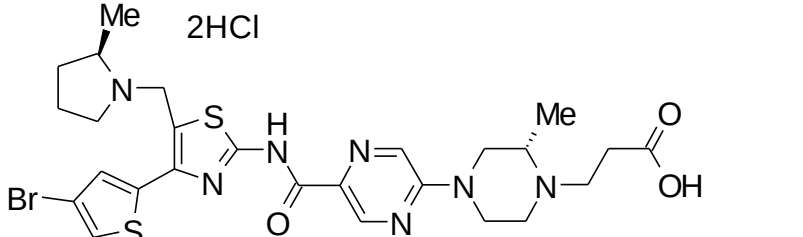
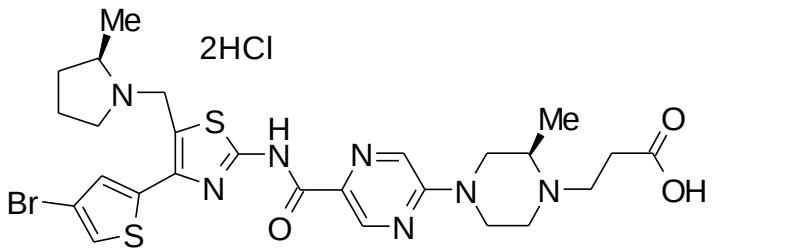
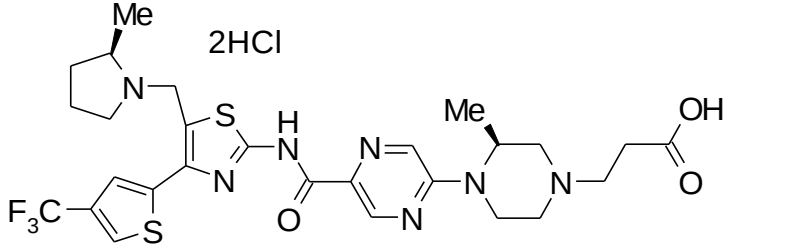
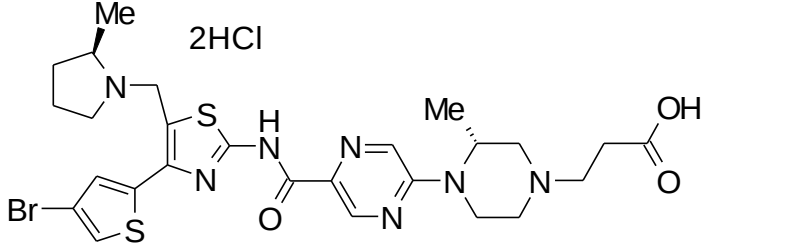
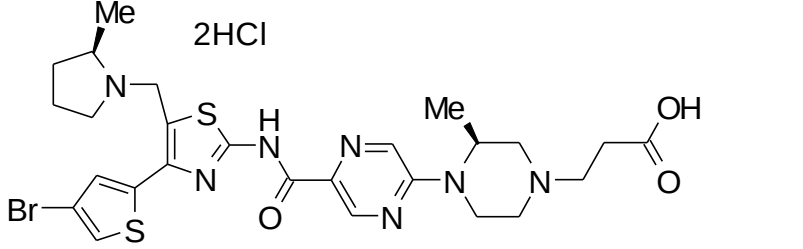
[Tabla 92]

Ej	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	

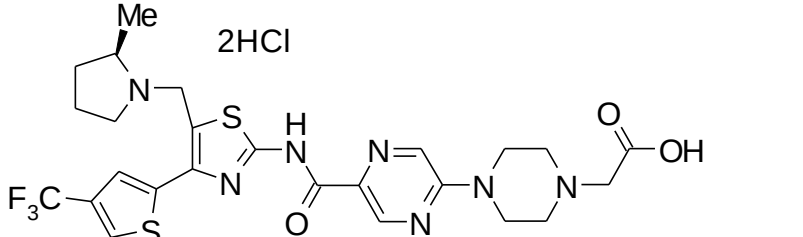
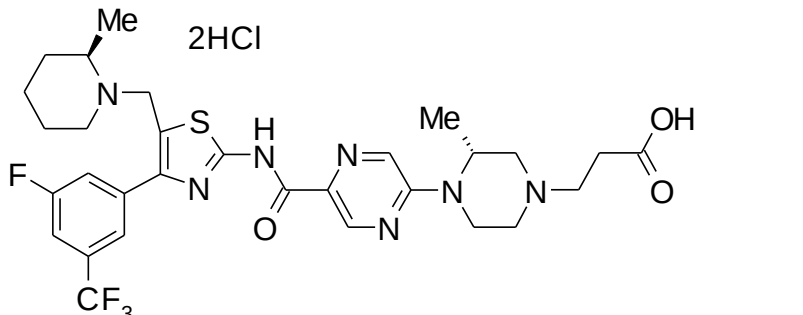
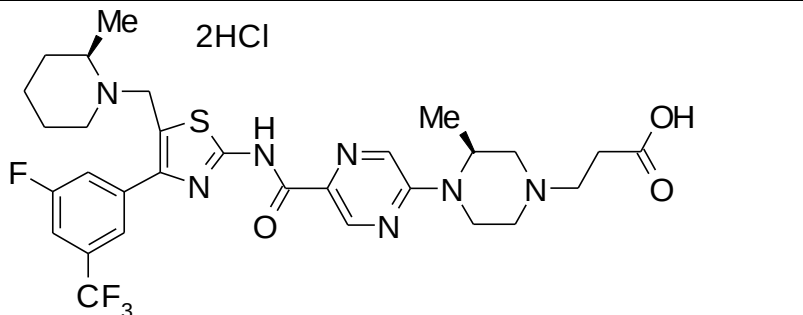
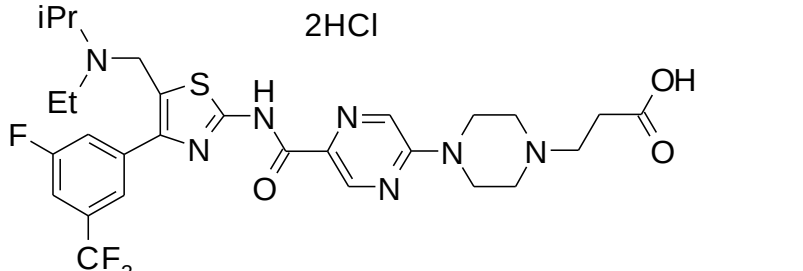
[Tabla 93]

Ej	Estructura
93	3HCl
94	2HCl
95	2HCl
96	2HCl
97	2HCl

[Tabla 94]

Ej	Estructura
98	
99	
100	
101	
102	

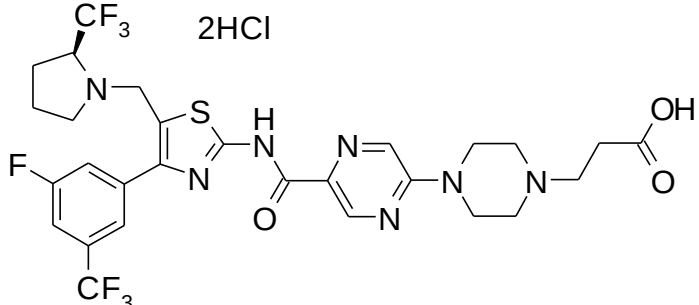
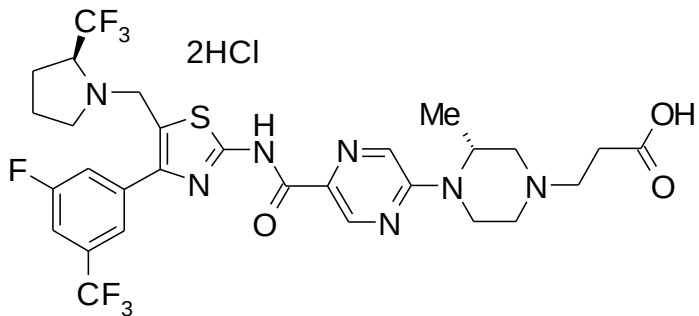
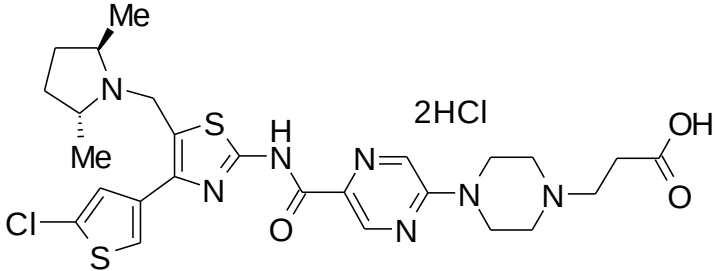
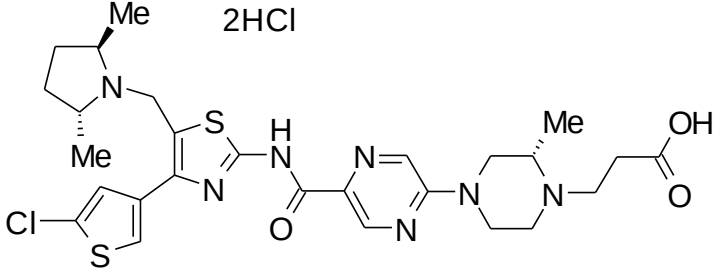
[Tabla 95]

Ej	Estructura
103	
104	
105	
106	

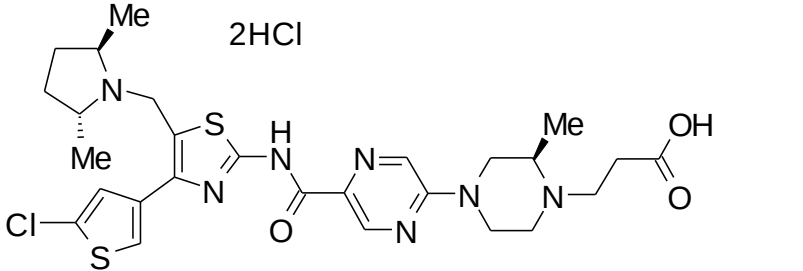
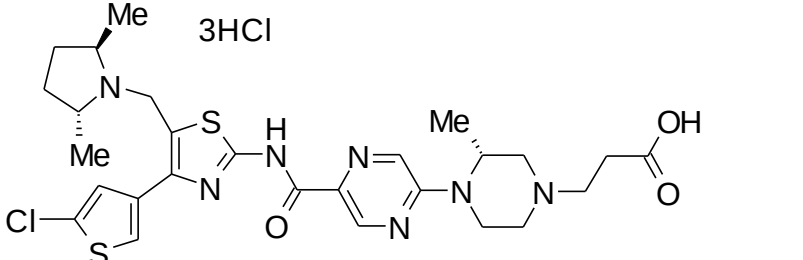
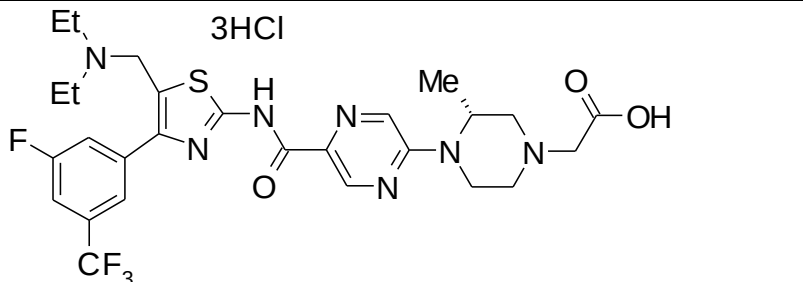
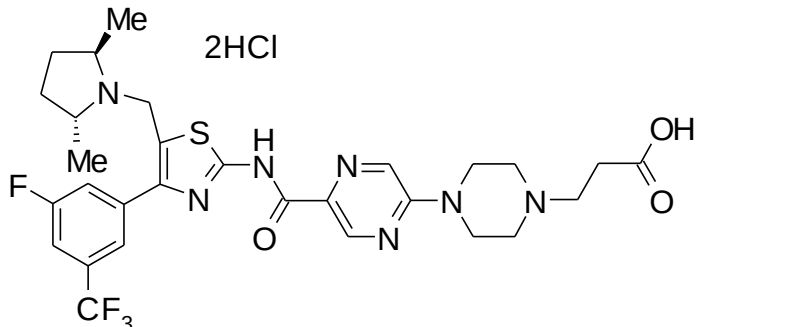
[Tabla 96]

Ej	Estructura
107	iBu 2HCl
108	cPr 2HCl
109	Et 2HCl
110	Me 2HCl
111	Me 3HCl

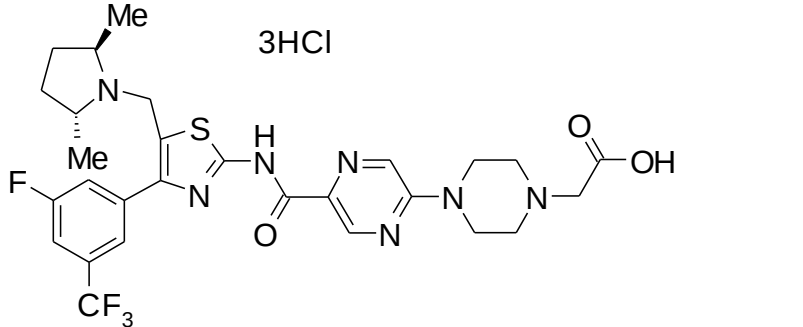
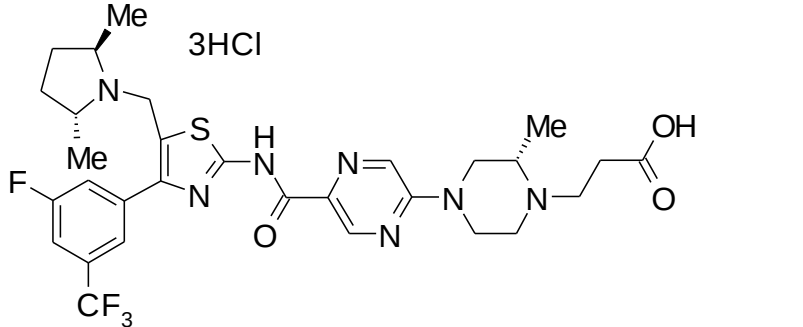
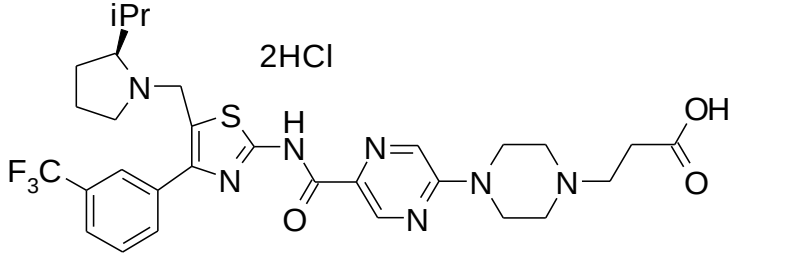
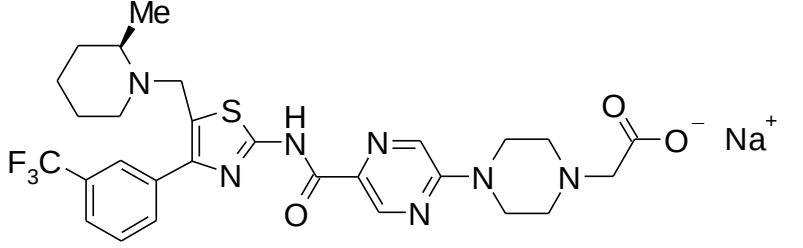
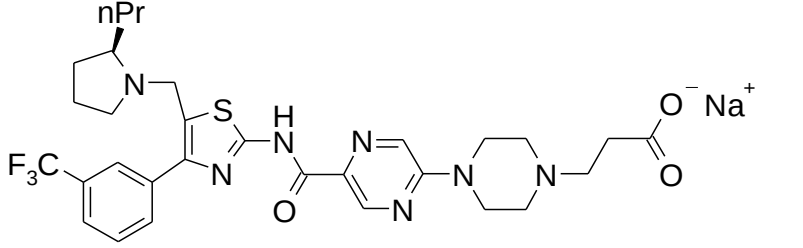
[Tabla 97]

Ej	Estructura
112	
113	
114	
115	

[Tabla 98]

Ej	Estructura
116	2HCl 
117	3HCl 
118	3HCl 
119	2HCl 

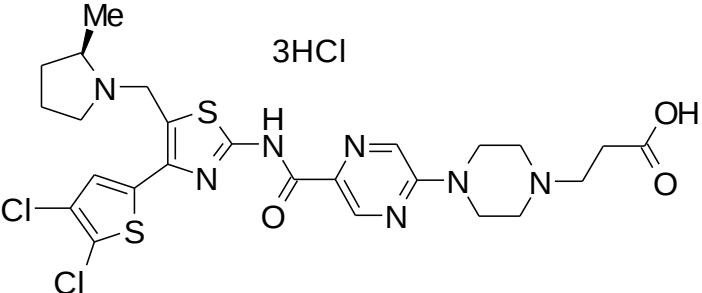
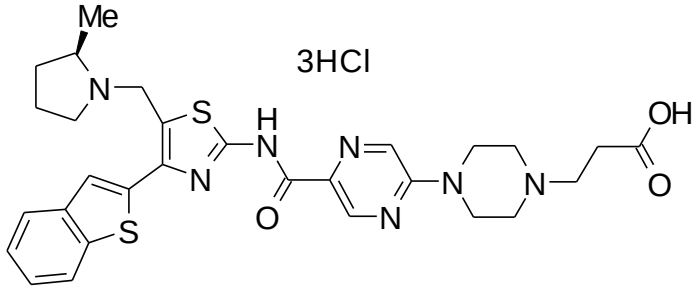
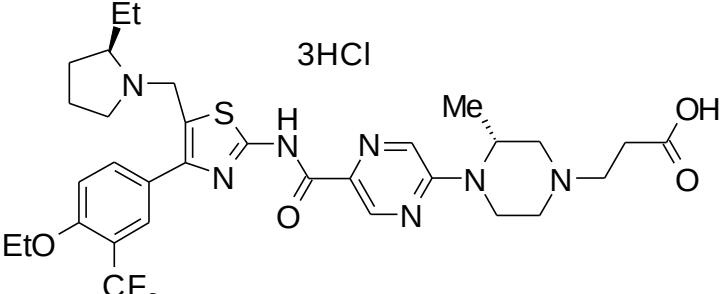
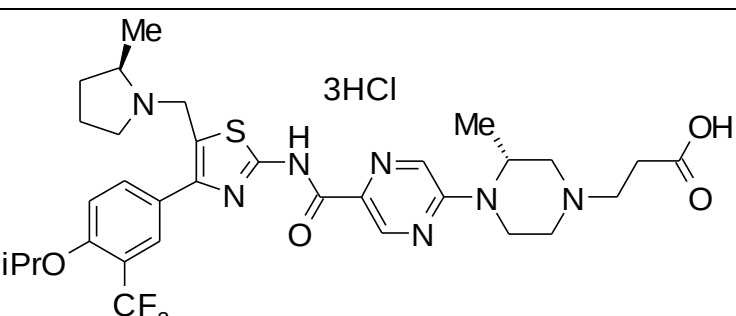
[Tabla 99]

Ej	Estructura
120	 3HCl
121	 3HCl
122	 2HCl
123	 Na^+
124	 Na^+

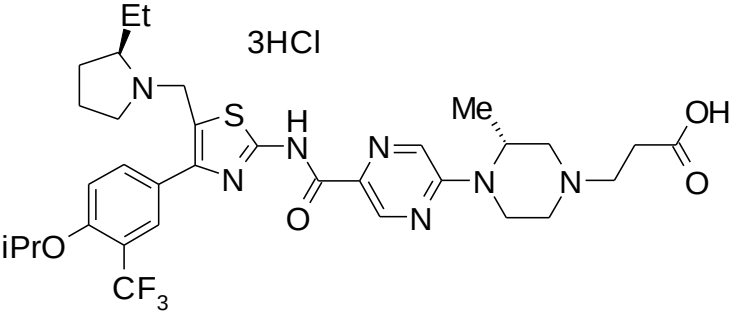
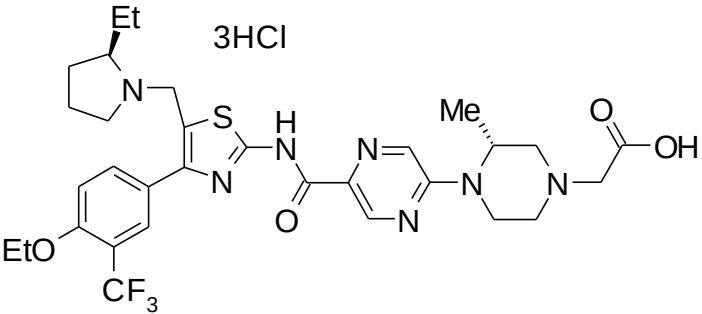
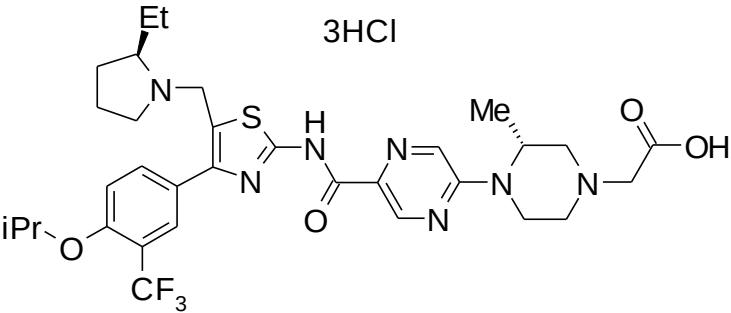
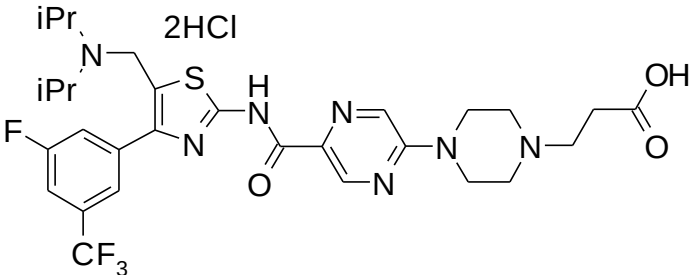
[Tabla 100]

Ej	Estructura
125	Et 2HCl
126	Me 3HCl
127	iPr 3HCl
128	cPr 3HCl
129	iPr 3HCl
130	cPr 3HCl

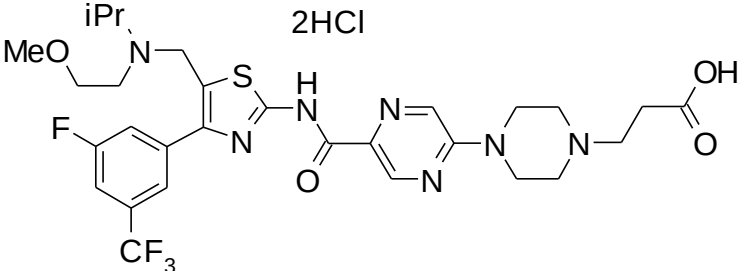
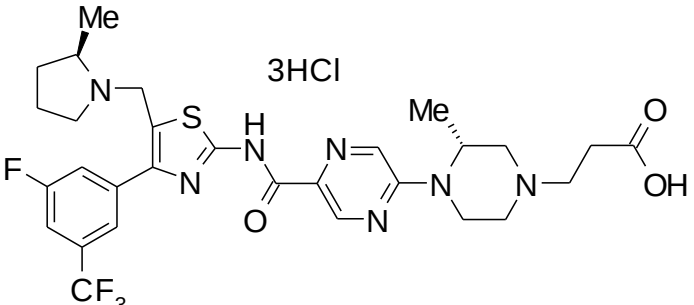
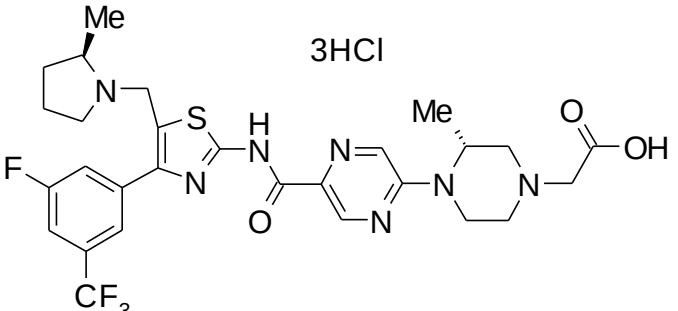
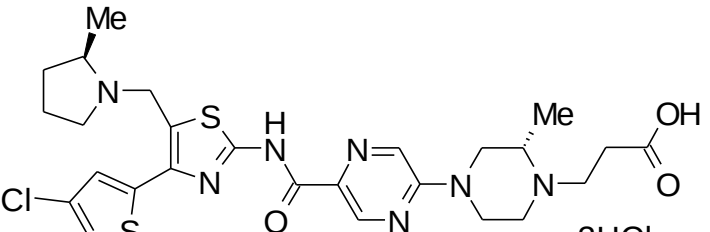
[Tabla 101]

Ej	Estructura
131	 3HCl
132	 3HCl
133	 3HCl
134	 3HCl

[Tabla 102]

Ej	Estructura
135	
136	
137	
138	

[Tabla 103]

Ej	Estructura
139	 2HCl
140	 3HCl
141	 3HCl
142	 3HCl

[Tabla 105]

Ej.	Syn.	Datos
1	Ej1	ESI+: 590, 592 RMN–DMSO–d6: 1,20–1,52 (6H, m), 1,60–1,81 (1H, m), 1,85–2,03 (2H, m), 2,15–2,29 (1H, m), 2,77–3,00 (2H, m), 3,09–3,75 (9H, m), 3,75–4,77 (5H, m), 4,84–4,97 (1H, m), 7,65–7,71 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,48–8,56 (1H, m), 8,79–8,85 (1H, m), 10,60–11,20 (1H, m), 11,45–11,84 (1H, m), 12,20–12,38 (1H, m)
2	Ej2	ESI+: 657
3	Ej3	ESI+: 624 RMN–DMSO–d6: 1,40–1,54 (6H, m), 1,61–1,75 (1H, m), 1,84–2,04 (2H, m), 2,16–2,28 (1H, m), 2,84–3,12 (3H, m), 3,16–3,30 (3H, m), 3,46–3,62 (6H, m), 4,55–4,72 (2H, m), 4,94 (1H, d, J = 15Hz), 5,05 (1H, brs), 7,95 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 1Hz), 8,47 (1H, s), 8,85 (1H, d, J = 1Hz), 10,6 (1H, brs), 11,1 (1H, brs), 12,4 (1H, s), 12,7 (1H, brs)
4	Ej4	ESI+: 632
5	Ej5	ESI–: 548, 550 [M–H]–
6	Ej6	ESI+: 570
7	Ej7	ESI+: 662
8	Ej8	ESI+: 648
9	Ej9	ESI+: 624 RMN–DMSO–d6: 1,05–1,15 (6H, m), 1,20–1,52 (3H, m), 2,75–4,20 (14H, m), 4,40–4,80 (4H, m), 7,80–7,87 (1H, m), 7,88–7,96 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,84 (1H, s), 10,63 (1H, brs), 11,33–11,76 (1H, m), 12,30–12,42 (1H, m)
10	Ej1	ESI+: 648
11	Ej1	ESI+: 638, 640
12	Ej1	ESI+: 638, 640
13	Ej1	ESI+: 624
14	Ej1	ESI+: 624
15	Ej1	ESI+: 638
16	Ej1	ESI+: 638, 640
17	Ej1	ESI+: 636
18	Ej1	ESI+: 662
19	Ej1	ESI+: 590
20	Ej1	ESI+: 590, 592
21	Ej1	ESI+: 636

[Tabla 106]

Ej.	Syn.	Datos
22	Ej1	ESI+: 576, 578 RMN-DMSO-d6: 1,34–1,50 (6H, m), 1,62–1,73 (1H, m), 1,84–2,02 (2H, m), 2,17–2,28 (1H, m), 2,92–4,27 (13H, m), 4,55–4,69 (2H, m), 4,87–4,96 (1H, m), 5,04 (1H, brs), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,57 (1H, brs), 12,32 (1H, s)
23	Ej1	ESI+: 662
24	Ej1	ESI+: 576, 578
25	Ej1	ESI+: 590
26	Ej1	ESI+: 576
27	Ej1	ESI+: 682, 684
28	Ej1	ESI+: 604 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,1Hz), 1,60–1,74 (2H, m), 1,83–2,01 (3H, m), 2,16–2,26 (1H, m), 2,85–3,91 (14H, m), 4,58–4,77 (2H, m), 4,87–4,96 (1H, m), 5,02–5,11 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,47 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,1Hz), 10,59 (1H, brs), 11,11 (1H, brs), 12,32 (1H, s)
29	Ej1	ESI+: 604
30	Ej1	ESI+: 636 RMN-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,1Hz), 1,59–1,69 (1H, m), 1,85–1,96 (2H, m), 2,14–2,22 (1H, m), 2,87–3,20 (4H, m), 3,20–3,74 (9H, m), 4,47–4,53 (1H, m), 4,61–4,69 (1H, m), 4,79–4,85 (1H, m), 5,03–5,10 (1H, m), 7,80–7,85 (1H, m), 7,91–7,96 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,48 (1H, brs), 10,76 (1H, brs), 12,34–12,38 (1H, m)
31	Ej1	ESI+: 604 RMN-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,18–1,52 (3H, m), 1,58–1,75 (2H, m), 1,81–2,02 (3H, m), 2,14–2,27 (1H, m), 2,78–2,95 (2H, m), 3,07–3,98 (10H, m), 4,37–4,78 (3H, m), 4,85–4,98 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,52 (1H, s), 8,80–8,84 (1H, m), 10,59 (1H, brs), 11,29–11,79 (1H, m), 12,32 (1H, s), 12,50–13,07 (1H, m)

[Tabla 107]

Ej.	Syn.	Datos
32	Ej1	ESI+: 622 RMN-DMSO-d6: 1,14–1,51 (6H, m), 1,61–1,78 (1H, m), 1,83–2,00 (2H, m), 2,11–2,24 (1H, m), 3,00–4,30 (12H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,4, 14,8Hz), 4,64 (1H, d, J = 14,0Hz), 4,76 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,07 (1H, brs), 7,77–7,83 (1H, m), 7,90–8,04 (2H, m), 8,41–8,48 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,05–11,60 (1H, m), 12,28–12,42 (1H, m)
33	Ej1	ESI+: 635 RMN-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,59–1,69 (1H, m), 1,83–1,97 (2H, m), 2,13–2,22 (1H, m), 2,85–2,89 (2H, m), 3,03–3,78 (11H, m), 4,07 (3H, s), 4,39–4,87 (4H, m), 8,38–8,41 (1H, m), 8,49–8,52 (1H, m), 8,75–8,80 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,50 (1H, brs), 10,76–11,73 (1H, m), 12,34 (1H, s), 12,40–12,90 (1H, br)
34	Ej2	ESI+: 629
35	Ej2	ESI+: 671
36	Ej2	ESI+: 671
37	Ej2	ESI+: 671
38	Ej2	ESI+: 657
39	Ej2	ESI+: 643
40	Ej2	ESI+: 643
41	Ej3	ESI+: 634
42	Ej3	ESI–: 646 [M–H]–
43	Ej3	ESI+: 634, 636
44	Ej3	ESI+: 634
45	Ej3	ESI+: 620, 622
46	Ej3	ESI+: 634
47	Ej3	ESI+: 620
48	Ej3	ESI+: 634
49	Ej3	ESI+: 622 RMN-DMSO-d6: 1,34–1,40 (3H, m), 1,58–1,76 (1H, m), 1,83–1,97 (2H, m), 2,11–2,23 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,03–3,97 (13H, m), 4,42–4,56 (1H, m), 4,60–4,87 (3H, m), 7,79–7,85 (1H, m), 7,91–8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75 (1H, brs), 11,05–11,45 (1H, m), 12,33–12,41 (1H, m)

[Tabla 108]

Ej.	Syn.	Datos
50	Ej3	ESI+: 576, 578 RMN-DMSO-d6: 1,44 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,62–1,73 (1H, m), 1,84–2,02 (2H, m), 2,17–2,28 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,08–3,23 (3H, m), 3,30–3,39 (2H, m), 3,42–4,07 (8H, m), 4,56–4,77 (3H, m), 4,88–4,96 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,83 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,45–11,00 (1H, m), 11,44 (1H, brs), 12,26–12,43 (1H, m)
51	Ej3	ESI+: 562
52	Ej3	ESI+: 634
53	Ej3	ESI+: 620
54	Ej3	ESI+: 648
55	Ej3	ESI+: 662
56	Ej3	ESI+: 662
57	Ej3	ESI+: 662
58	Ej3	ESI+: 676
59	Ej3	ESI+: 676
60	Ej3	ESI+: 622
61	Ej3	ESI+: 608
62	Ej3	ESI+: 622
63	Ej3	ESI+: 644
64	Ej3	ESI+: 622
65	Ej3	ESI+: 618
66	Ej3	ESI+: 604
67	Ej3	ESI+: 644
68	Ej3	ESI+: 630
69	Ej3	ESI+: 658
70	Ej3	ESI+: 644
71	Ej3	ESI+: 604
72	Ej3	ESI+: 652
73	Ej3	ESI+: 618
74	Ej3	ESI+: 632, 634
75	Ej3	ESI+: 662
76	Ej3	ESI+: 670
77	Ej3	ESI+: 556
78	Ej3	ESI+: 570

[Tabla 109]

Ej.	Syn.	Datos
79	Ej3	ESI+: 590
80	Ej3	ESI+: 590, 592 RMN–DMSO–d ₆ : 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,58–1,72 (2H, m), 1,82–2,02 (3H, m), 2,16–2,27 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,06–3,70 (13H, m), 4,60–4,78 (3H, m), 4,89–4,98 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,43 (1H, brs), 11,30 (1H, brs), 12,35 (1H, s)
81	Ej3	ESI+: 604, 606
82	Ej3	ESI+: 576
83	Ej3	ESI+: 562
84	Ej3	ESI+: 590
85	Ej3	ESI+: 568
86	Ej3	ESI+: 582
87	Ej3	ESI+: 596
88	Ej3	ESI+: 596
89	Ej3	ESI+: 596
90	Ej3	ESI+: 596
91	Ej3	ESI+: 666
92	Ej3	ESI+: 666
93	Ej3	ESI+: 638
94	Ej3	ESI+: 610
95	Ej3	ESI+: 624
96	Ej3	ESI+: 624
97	Ej3	ESI+: 620, 622
98	Ej3	ESI+: 636, 638
99	Ej3	ESI+: 634, 636
100	Ej3	ESI+: 624
101	Ej3	ESI+: 634
102	Ej3	ESI+: 634
103	Ej3	ESI+: 596
104	Ej3	ESI+: 650
105	Ej3	ESI+: 650
106	Ej3	ESI+: 624

[Tabla 110]

Ej.,	Syn.	Datos
107	Ej3	ESI+: 624 RMN-DMSO-d6: 0,85 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,90–2,00 (1H, m), 2,60–2,71 (3H, m), 2,71–2,81 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05–3,25 (2H, m), 3,28–3,38 (2H, m), 3,49–3,67 (4H, m), 3,80–4,82 (5H, m), 7,82–7,90 (3H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,25 (1H, brs), 11,62 (1H, brs), 12,36 (1H, s)
108	Ej3	ESI+: 622
109	Ej9	ESI+: 610
110	Ej3	ESI+: 636
111	Ej3	ESI+: 624 RMN-DMSO-d6: 1,27 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,55–1,80 (2H, m), 2,12–2,34 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05–3,25 (2H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,48–3,79 (5H, m), 3,82–3,97 (1H, m), 4,51 (1H, dd, J = 7,2, 15,3Hz), 4,59–4,83 (3H, m), 4,90–6,65 (2H, m), 7,96–7,99 (1H, m), 8,39–8,42 (1H, m), 8,49–8,53 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,99 (1H, brs), 11,75 (1H, brs), 12,37 (1H, s)
112	Ej3	ESI+: 676
113	Ej3	ESI+: 690
114	Ej3	ESI–: 588, 590 [M–H]–
115	Ej3	ESI–: 602, 604 [M–H]–
116	Ej3	ESI–: 602, 604 [M–H]–
117	Ej3	ESI–: 602, 604 [M–H]–
118	Ej9	ESI+: 610 RMN-DMSO-d6: 1,06–1,14 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,92–3,15 (4H, m), 3,16–3,45 (2H, m), 3,51–3,75 (4H, m), 3,80–4,84 (6H, m), 4,97–5,24 (1H, m), 7,80–7,86 (1H, m), 7,87–7,97 (2H, m), 8,42–8,48 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,00–11,50 (2H, m), 12,37 (1H, s)
119	Ej3	ESI+: 636 RMN-DMSO-d6: 1,21 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,60–1,71 (2H, m), 2,17–2,30 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,08–3,25 (2H, m), 3,29–3,37 (2H, m), 3,50–3,70 (4H, m), 3,87–3,98 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 7,5, 15,3Hz), 4,50–6,00 (5H, m), 7,79–7,85 (1H, m), 7,94–8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,08 (1H, brs), 11,63 (1H, brs), 12,37 (1H, s)

[Tabla 111]

Ej.	Syn.	Datos
120	Ej3	ESI+: 622 RMN-DMSO-d6: 1,22 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,57–1,75 (2H, m), 2,12–2,33 (2H, m), 3,11–4,03 (7H, m), 4,20 (2H, s), 4,25–5,21 (7H, m), 7,78–7,85 (1H, m), 7,95–8,03 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,60–11,70 (2H, m), 12,38 (1H, s)
121	Ej3	ESI+: 650
122	Ej3	ESI+: 632
123	Ej4	ESI+: 604
124	Ej4	ESI+: 632
125	Ej5	ESI–: 576, 578 [M–H]–
126	Ej5	ESI–: 602, 604 [M–H]–
127	Ej5	ESI–: 576, 578 [M–H]–
128	Ej5	ESI–: 588, 590 [M–H]–
129	Ej5	ESI–: 576, 578 [M–H]–
130	Ej5	ESI–: 588, 590 [M–H]– RMN-DMSO-d6: 0,33–0,54 (2H, m), 0,60–0,72 (2H, m), 1,13–1,50 (4H, m), 2,75–2,81 (3H, m), 2,81–3,07 (3H, m), 3,11–3,74 (7H, m), 3,74–4,94 (7H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,47–8,57 (1H, m), 8,78–8,86 (1H, m), 10,58 (1H, brs), 11,33–11,77 (1H, m), 12,22–12,42 (1H, m)
131	Ej6	ESI+: 610, 612
132	Ej6	ESI+: 592
133	Ej7	ESI+: 676
134	Ej7	ESI+: 676
135	Ej7	ESI+: 690
136	Ej8	ESI+: 662
137	Ej8	ESI+: 676
138	Ej9	ESI+: 638
139	Ej9	ESI+: 654
140	Ej1	ESI+: 636 [M+H] ⁺ RMN-DMSO-d6: 1,34–1,41 (3H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,60–1,74 (1H, m), 1,86–1,97 (2H, m), 2,11–2,23 (1H, m), 2,81–4,17 (15H, m), 4,43–4,54 (1H, m), 4,61–4,71 (1H, m), 4,75–4,84 (1H, m), 5,01–5,12 (1H, m), 7,79–7,84 (1H, m), 7,91–8,00 (2H, m), 8,45–8,49 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,85 (1H, brs), 10,95–11,31 (1H, m), 12,30–12,41 (1H, m)

[Tabla 112]

Ej.	Syn.	Datos
141	Ej1	ESI+: 622 [M+H] ⁺ RMN-DMSO-d ₆ : 1,34–1,47 (6H, m), 1,60–1,74 (1H, m), 1,86–1,97 (2H, m), 2,11–2,23 (1H, m), 3,10–4,29 (13H, m), 4,42–4,54 (1H, m), 4,57–4,72 (1H, m), 4,74–4,83 (1H, m), 5,09 (1H, brs), 7,78–7,85 (1H, m), 7,91–8,02 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75–11,42 (1H, m), 12,32–12,41 (1H, m)
142	Ej3	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ RMN-DMSO-d ₆ : 1,21–1,31 (1H, m), 1,35–1,49 (6H, m), 1,61–1,74 (1H, m), 1,84–2,02 (2H, m), 2,13–2,29 (1H, m), 2,79–2,98 (2H, m), 3,10–3,98 (10H, m), 4,40–4,77 (3H, m), 4,87–4,98 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,39–10,97 (1H, m), 11,25–11,65 (1H, m), 12,25–12,42 (1H, m), 12,56–13,02 (1H, br)
143	Ej3	ESI+: 604, 606 [M+H] ⁺ RMN-DMSO-d ₆ : 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,22–1,30 (1H, m), 1,40–1,49 (2H, m), 1,59–1,73 (2H, m), 1,83–2,03 (3H, m), 2,14–2,27 (1H, m), 2,80–2,97 (2H, m), 3,10–3,95 (12H, m), 4,42–4,79 (3H, m), 4,88–4,97 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,38–11,04 (1H, m), 11,20–11,74 (1H, m), 12,21–13,19 (2H, m)
144	Ej144	ESI+: 590, 592 [M+H] ⁺ RMN-DMSO-d ₆ : 1,13–1,45 (6H, m), 1,46–2,29 (4H, m), 2,53–2,70 (2H, m), 2,80–3,84 (14H, m), 4,00–5,18 (4H, m), 6,09 (4H, s), 7,57 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, d, J=1,2Hz), 9,15–10,50 (1H, m), 11,70–12,50 (1H, m)

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un modulador alostérico positivo de receptor muscarínico M_3 , y por ende puede ser utilizado como un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga / tracto urinario asociadas con las contracciones de la vejiga por un receptor M_3 muscarínico.