



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 863**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749887 .9**
96 Fecha de presentación : **30.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155740**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Hetarilanilinas como moduladores de β -amiloide.**

30 Prioridad: **11.05.2007 EP 07108004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Baumann, Karlheinz;**
Flohr, Alexander;
Jacobsen, Helmut;
Jolidon, Synese y
Luebbers, Thomas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

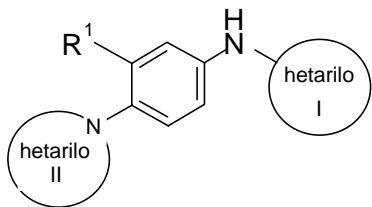
ES 2 358 863 T3

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

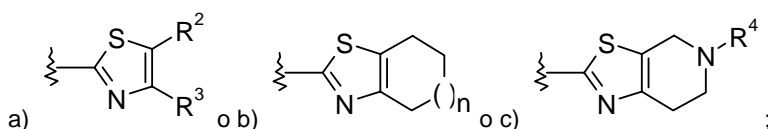
DESCRIPCION

Hetarilanilinas como moduladores de beta-amiloide

La invención se refiere a compuestos de la fórmula

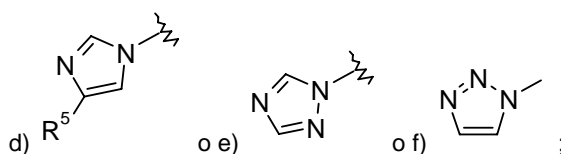


5
en la que
hetarilo I es



hetarilo II es

10



15

R¹ es hidrógeno, alcoxi inferior o ciano;
R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno,
alquilo inferior,
alquilo inferior sustituido por halógeno,
CHO,

20

fenilo o -CRR'-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano,
alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior,
o son

25

-C(O)O-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)O-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
-CH₂-C(O)NH-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)O-alquilo inferior,
-CHR-NH₂,
-CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-cicloalquilo,

30

-CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo inferior,
-CHR-NHC(O)-alquilo inferior,
-CHR-NHC(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo inferior,
-CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior,
-CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-S(O)₂-alquilo inferior,

40

- CH₂-piperidin-1-ilo,
- CH₂-morfolinilo o
- (3,4-difluor-fenil)amida del ácido indol-2-carboxílico;
R/R' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o hidroxilo;
R⁴ es hidrógeno,

- C(O)O-alquilo inferior,
- C(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- C(O)-alquilo inferior sustituido por halógeno,
- C(O)-alquilo inferior,
- 5 -S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- S(O)₂-alquilo inferior,
- S(O)₂-CH₂-fenilo,
- bencilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- CH₂-CH₂-fenilo,
- 10 -C(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o
- C(O)-CH₂-alcoxi inferior;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, o es alquilo inferior;
- n es el número 0 ó 1;
- o a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

15 Ahora se ha encontrado que los compuestos presentes de la fórmula I son moduladores de beta-amiloide y por ello pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

20 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de demencia en la edad avanzada. Desde el punto de vista patológico, la AD se caracteriza por la deposición de amiloide en placas extracelulares y marañas neurofibrilares intracelulares en el cerebro. Las placas amiloides se componen principalmente de péptidos amiloide (péptidos A β), que se derivan de la proteína previa de los β -amiloides (APP) por una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, de ellas las más abundantes son las proteínas que tienen una longitud de cadena de 695, 751 y 770 aminoácidos. Se forman también a partir de genes individuales por empalmes diferenciales. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio de la APP.

30 Los péptidos A β se producen a partir de la APP por acción sucesiva de dos enzimas proteolíticas, llamadas β - y γ -secretasa. La β -secretasa rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP, inmediatamente fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato para la γ -secretasa, que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. Diversas roturas proteolíticas mediadas por la γ -secretasa dan lugar a péptidos A β de diferentes longitudes de cadena, p.ej. A β 38, A β 40 y A β 42. Se considera que el último es el péptido amiloide más patogénico, porque tiene una fuerte tendencia a formar agregados neurotóxicos.

40 La β -secretasa es una aspartil-proteasa típica. La γ -secretasa está formada por varias proteínas y tiene actividad proteolítica, aunque su composición exacta no es bien conocida. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y pueden constituir un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas, que rompen el TM de sus sustratos y por sí mismas son proteínas de membrana politépicas. Otros componentes esenciales de la γ -secretasa pueden ser la nicastrina y los productos de los genes aph1 y pen-2. Los sustratos probados de la γ -secretasa son la APP y las proteínas del grupo de receptores Notch, sin embargo, la γ -secretasa tiene especificidad de sustrato suelto y puede romper otras proteínas de membrana que no guardan relación con la APP ni con las Notch.

50 La actividad de la γ -secretasa es absolutamente necesaria para la producción de los péptidos A β . Esto se ha demostrado tanto por medios genéticos, p.ej. ablación de los genes de presenilina genes como por compuestos inhibidores de peso molecular bajo. Dado que, según la hipótesis amiloide de la AD, la producción y la deposición de los A β es la principal causa de la enfermedad, se ha pensado que los inhibidores potentes y selectivos de la γ -secretasa podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento de la AD.

55 Un modo alternativo de tratamiento es la modulación de la actividad de la γ -secretasa que se consigue con una reducción selectiva de la producción del A β 42. Esto redundaría en un aumento de las isoformas A β de menor longitud, por ejemplo el A β 38, A β 37 y otros, que tienen menos capacidad de agregación y formación de placas y, por tanto, son menos neurotóxicos. Los compuestos que despliegan este efecto de modulación de la actividad de la γ -secretasa incluyen a ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID) y compuestos análogos afines (Weggen y col., Nature 414, 212-16, 2001).

60 Por consiguiente, los compuestos de esta invención serán útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades, tales como la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

En numerosos documentos se han descrito los conocimientos actuales sobre la modulación de la γ -secretasa modulación, por ejemplo en las publicaciones siguientes:

- 5 Morihara y col., J. Neurochem. 83, 1009-12, 2002
 Jantzen y col., J. Neuroscience 22, 226-54, 2002
 Takahashi y col., J. Biol. Chem. 278, 18644-70, 2003
 Beher y col., J. Biol. Chem. 279, 43419-26, 2004
 Lleo y col., Nature Med. 10, 1065-6, 2004
 10 Kukar y col., Nature Med. 11, 545-50, 2005
 Perretto y col., J. Med. Chem. 48, 5705-20, 2005
 Clarke y col., J. Biol. Chem. 281, 31279-89, 2006
 Stock y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 2219-2223, 2006
 Narlawar y col., J. Med. Chem. 49, 7588-91, 2006.

15 Para los compuestos de la fórmula I se emplean las definiciones siguientes:

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" denota un grupo, en el que el resto alquilo ya definido antes y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

25 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, CF_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

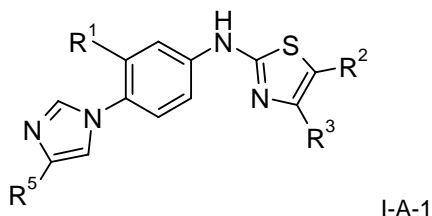
El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor o bromo.

30 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácidos sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

35 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades, relacionados con moduladores de amiloide beta, su obtención, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la
 40 prevención de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

Otros objetos de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas de diastereómeros de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son los compuestos de la fórmula I-A-1



50 en la que
 R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o ciano;
 R^2/R^3 con independencia entre sí son hidrógeno,
 alquilo inferior,
 alquilo inferior sustituido por halógeno,
 CHO,

fenilo o -CRR¹-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior, o son

- 5
-C(O)O-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)O-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
-CH₂-C(O)NH-alquilo inferior,
-CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
10
-CHR-NHC(O)O-alquilo inferior,
-CHR-NH₂,
-CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
15
-CHR-NH-cicloalquilo,
-CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo inferior,
-CHR-NHC(O)-alquilo inferior,
-CHR-NHC(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
20
-CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo inferior,
-CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior,
-CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-S(O)₂-alquilo inferior,
25
-CH₂-piperidin-1-ilo,
-CH₂-morfolinilo o
- (3,4-difluor-fenil)amida del ácido indol-2-carboxílico;
R/R¹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o hidroxilo;
R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, o es alquilo inferior;
o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

- 30
Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I-A-1 aquellos, en los que
R¹ es hidrógeno, alcoxi inferior o ciano;
R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, -
35
CRR¹-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior, o son
-CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
-CHR-NHC(O)O-alquilo inferior, CHR-NHC(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno, o son
-CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
-CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
40
-CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior, o son
-CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
-CHR-NH-S(O)₂-alquilo inferior;
R/R¹ en el que por lo menos uno de R/R¹ es diferente de hidrógeno, o son con independencia entre sí
45
hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o hidroxilo;
R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 50
[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
[5-(4-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
5-[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo,
[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil]-amina,
N-(4-fluor-fenil)-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida,
55
((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-carbamato de tert-butilo,
2-(4-fluor-fenil)-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-acetamida,
4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-benzamida,
3,3,3-trifluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-propionamida,
4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-bencenosulfonamida,
N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-C-fenil-metanosulfonamida,
60
N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-metanosulfonamida,
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxilato de etilo,
N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-2-fenil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida,
{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenil-metanol,

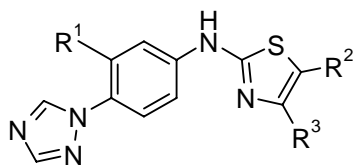
(4-cloro-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-metanol,
 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-tiazol-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-tiazol-2-il}-amina.

- 5 Son también compuestos preferidos de la fórmula I-A-1 aquellos, en los que
 R¹ es hidrógeno o alcoxi inferior;
 R²/R³ con independencia entre sí son alquilo inferior o bencilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o
 más halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior sustituido por
 halógeno y
 10 R⁵ es alquilo inferior;

o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, por ejemplo

- 4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-ilmetil}-benzonitrilo,
 [5-(2-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [5-(4-tert-butil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 15 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-trifluormetil-bencil)-tiazol-2-il]-amina,
 [5-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-metil-5-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-tiazol-2-il}-amina,
 [5-(3-cloro-4-metil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 20 [5-(3,4-dicloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

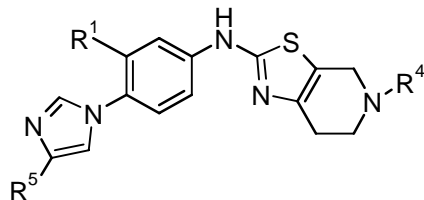
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I-A-2



I-A-2

- 25 en la que
 R¹ es hidrógeno, alcoxi inferior o ciano;
 R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno,
 alquilo inferior,
 alquilo inferior sustituido por halógeno,
 30 CHO,
 fenilo o -CRR'-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano,
 alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior,
 o son
 -C(O)O-alquilo inferior,
 35 -CH₂-C(O)O-alquilo inferior,
 -CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
 -CH₂-C(O)NH-alquilo inferior,
 -CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NHC(O)O-alquilo inferior,
 40 -CHR-NH₂,
 -CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NH-cicloalquilo,
 45 -CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo inferior,
 -CHR-NHC(O)-alquilo inferior,
 -CHR-NHC(O)O-alquilo inferior sustituido por halógeno,
 -CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 50 -CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo inferior,
 -CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior,
 -CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CHR-NH-S(O)₂-alquilo inferior,
 - CH₂-piperidin-1-ilo,
 55 - CH₂-morfolinilo o
 - (3,4-difluor-fenil)amida del ácido indol-2-carboxílico;
 R/R' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o hidroxilo;
 o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula

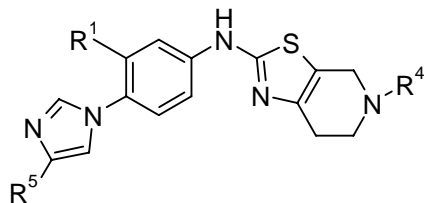


I-B-1

5 en la que
 R^1 es hidrógeno, alcoxi inferior o ciano;
 R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;
 n es el número 0 ó 1;
 o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

10 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I-B-1, en la que R^1 es alcoxi inferior, R^5 es alquilo inferior y n es el número 0 ó 1, por ejemplo los compuestos siguientes:
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina o
 (5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I-C-1



I-C-1

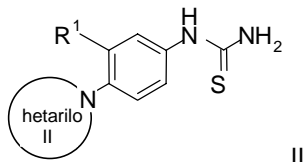
20 en la que
 R^1 es alcoxi inferior;
 R^4 es hidrógeno,
 -C(O)O-alquilo inferior,
 -C(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -C(O)-alquilo inferior sustituido por halógeno,
 25 -C(O)-alquilo inferior,
 -S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -S(O)₂-alquilo inferior,
 -S(O)₂-CH₂-fenilo,
 bencilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 30 -CH₂-CH₂-fenilo,
 -C(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o
 -C(O)-CH₂-alcoxi inferior;
 R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, por ejemplo:
 35 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo,
 triclorhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 (4-fluor-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-metanona,
 3,3,3-trifluor-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-propan-1-ona,
 40 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
 [5-(4-fluor-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 (5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenilmetanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 [5-(4-fluor-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 45 2-(4-fluor-fenil)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona o

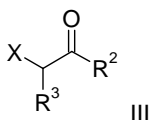
2-metoxi-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanon.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

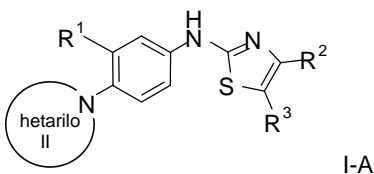
- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

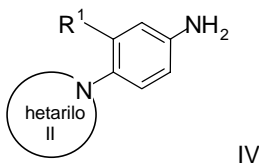


- 10 para obtener un compuesto de la fórmula

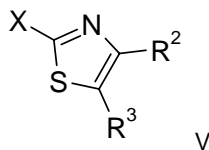


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables;

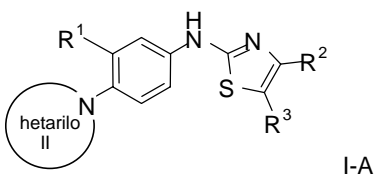
- 15 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

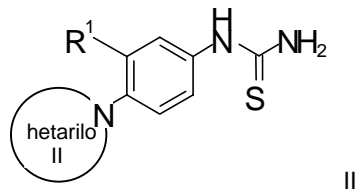


- 20 para obtener un compuesto de la fórmula

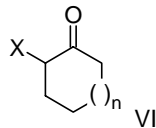


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno, Y,

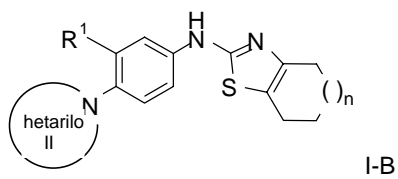
- 25 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

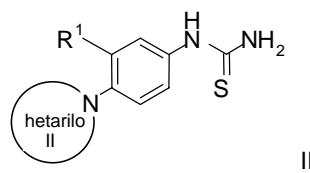


para obtener un compuesto de la fórmula

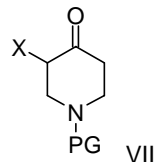


5

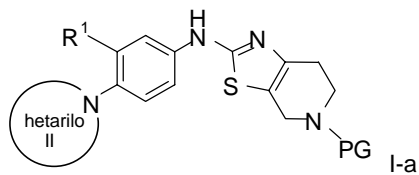
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula

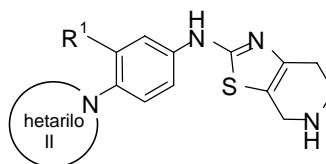


para obtener un compuesto de la fórmula

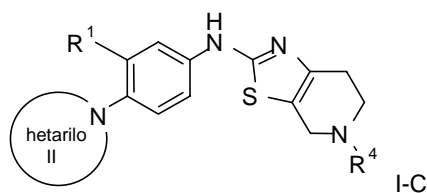


15

y desproteger un compuesto de la fórmula I-a y, si se desea, aminor, alquilar, acilar o sulfonilar un compuesto de la fórmula



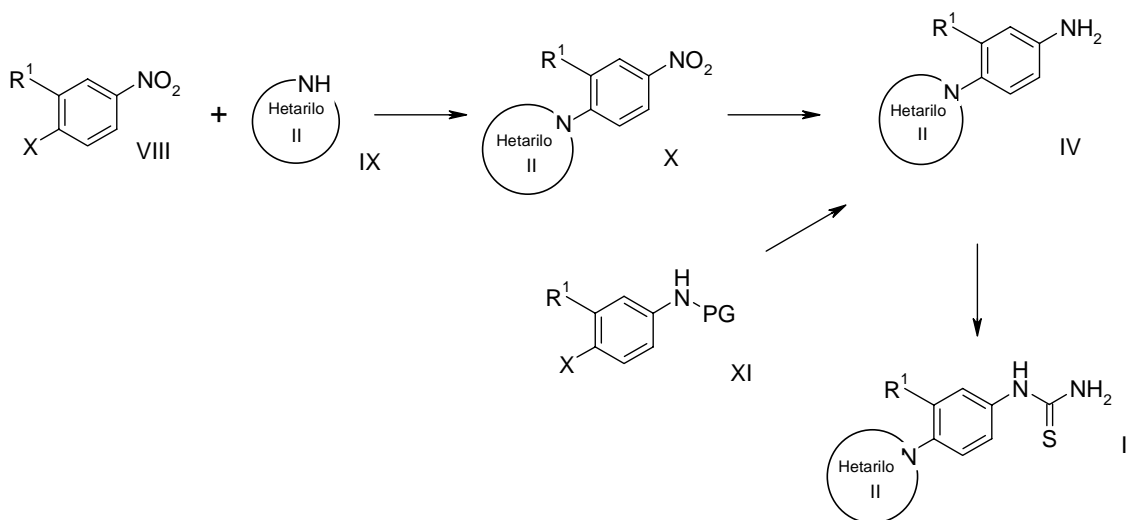
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

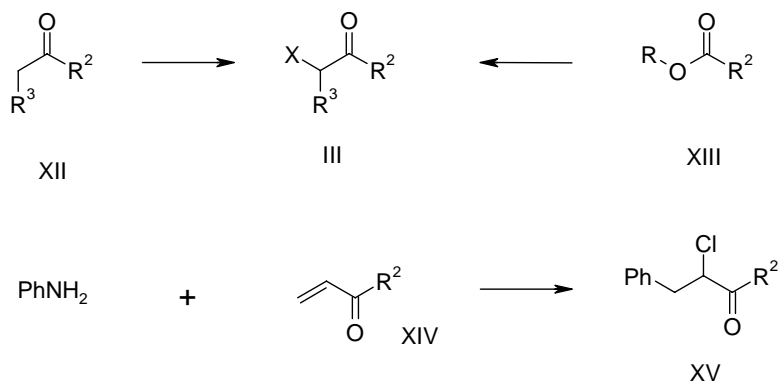
- 5 La descripción detallada se facilita a continuación y en los ejemplos 1 – 63. La anilina IV y la correspondiente tiourea II, que pueden utilizarse como materiales de partida para la obtención del compuesto I, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 1. La sustitución nucleófila a temperatura ambiente o temperatura elevada (p.ej. a reflujo o a presión utilizando un horno de microondas) en medio neutro o básico, en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico, etc.) tal cual o en un disolvente polar (p.ej. THF o DMSO, etc.) de un haluro de 4-nitro-fenilo sustituido II con un anillo heteroaromático de 5 eslabones (p.ej. imidazol, con preferencia 5-metil-imidazol) permite obtener el derivado nitro X, que se reduce en condiciones catalíticas (p.ej. paladio al 10% sobre carbón) con hidrógeno en un disolvente (p.ej. etanol o acetato de etilo) o con un metal (p.ej. hierro) o una sal metálica (p.ej. cloruro estannoso) en un disolvente polar (p.ej. ácido acético o tetrahidrofurano) para obtener el derivado anilina IV. Como alternativa se puede obtener la anilina IV a partir de la correspondiente 4-halo-anilina protegida sobre N, compuesto XI, y el anillo heteroaromático de 5 eslabones IX en condiciones catalíticas (p.ej. catálisis con paladio(0) o cobre(II)) y posterior desprotección. La anilina IV puede convertirse en la tiourea II por tratamiento con un derivado tiofosgeno (p.ej. 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona) y posterior aminólisis o por tratamiento con un isotiocianato de acilo (p.ej. isotiocianato de benzoílo) y posterior hidrólisis.

20 Esquema 1



- 25 Las alfa-halo-cetonas III pueden obtenerse a partir de las correspondientes cetonas XII por halogenación con un halógeno elemento o un agente de transferencia de haluro (p.ej. NXS, etc.). Por tratamiento del éster del ácido carboxílico XIII (R = p.ej. alquilo, con preferencia metilo) con bromometano litiado a baja temperatura en un disolvente inerte (p.ej. tetrahidrofurano) permite obtener la alfa-bromo-cetona III (X = Br). Como alternativa, la alfa-bromo-cetona III (X = Br) puede obtenerse a partir del ácido XIII (X = H) por activación en el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido de ácido (p.ej. con $i\text{PrOCO}$), tratamiento con diazometano o trimetilsilildiazometano y posterior descomposición con HBr en un disolvente inerte.
- 30 La alfa-clorocetona XV puede obtenerse en un solo reactor a partir de la correspondiente anilina y la cetona alfa,beta-insaturada mediante una reacción de Meerwein por diazotación con un reactivo de diazotación (p.ej. $t\text{BuONO}$) y tratamiento con cloruro de cobre (II) en un disolvente inerte (p.ej. acetonitrilo) a temperaturas bajas o elevadas. Como alternativa, la alfa-clorocetona XV puede obtenerse a partir del correspondiente 2-bencilbetacetoéster por alfa-cloración con un agente clorante (p.ej. NCS o cloruro de sulfurilo) y posterior rotura de la cetona en medio ácido (del modo descrito por Mcphee, W.D.; Klingsberg, E., en: J. Am. Chem. Soc. 66, 1132, 1944 e Yang, D., Yan, Y.L., Lui, B., en: J. Org. Cem. 67 (21), 7429, 2002).

35 Esquema 2

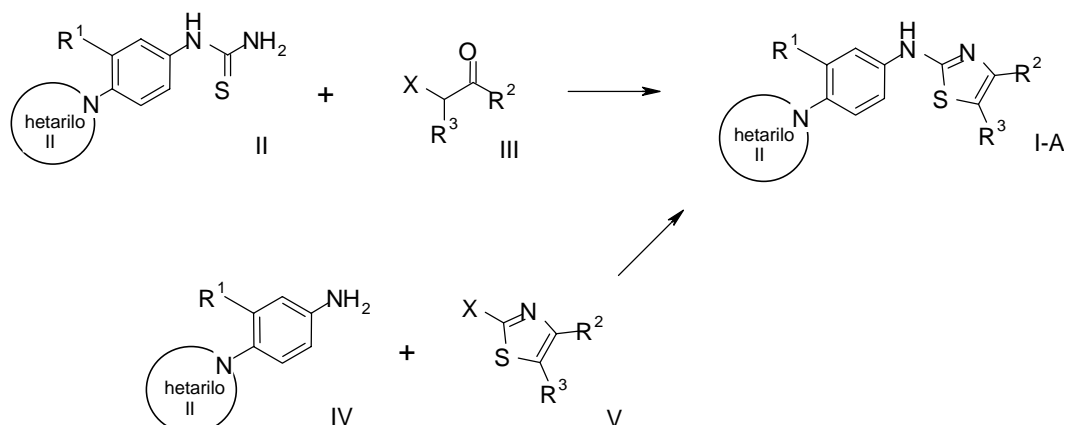


El Ph puede estar sustituido del modo descrito en las definiciones de R²/R³.

5 Por condensación de la tiourea II con las alfa-halo- o alfa-sulfoxi-cetonas III o XV en un disolvente inerte (p.ej. etanol) a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en presencia o ausencia de una base (p.ej. carbonato potásico o la base de Hünig) se obtienen los aminotiazoles I del modo descrito en el esquema 3. Como alternativa, los compuestos de la estructura I pueden obtenerse por aminación directa de un 2-halo-tiazol V adecuado con la anilina IV en presencia de un catalizador y un ligando (p.ej. paladio (0) y un ligando fosfina o cobre (II) y un ligando fenantreno).

10

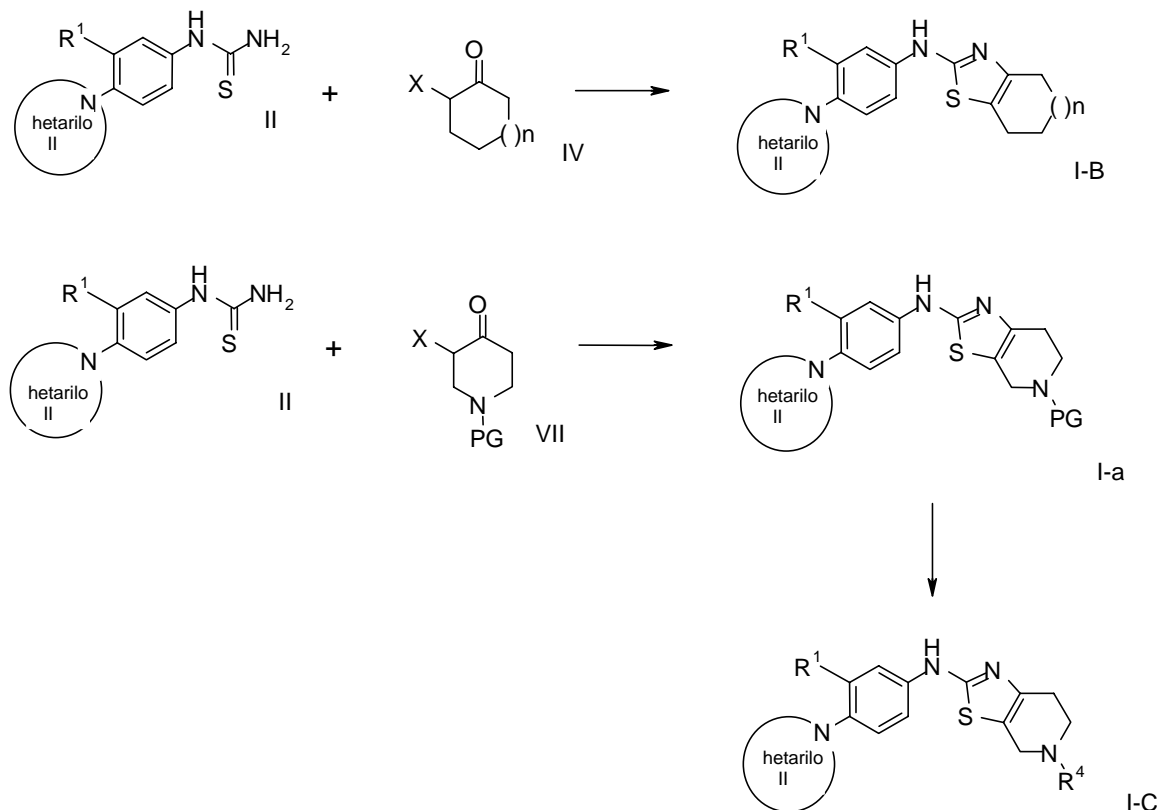
Esquema 3



15

Los derivados de aminotiazol anillados I-B o I-C pueden obtenerse por condensación de la tiourea II con las correspondientes alfa-halo- o alfa-sulfoxi-cetonas cíclicas VI en un disolvente inerte (p.ej. etanol), a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en presencia o ausencia de una base (p.ej. carbonato potásico o base de Hünig) del modo descrito en el esquema 4. Cuando se emplea el correspondiente derivado de piperidina, el grupo amino tiene que protegerse (por ejemplo con el grupo tert-butiloxicarbonilo) antes de efectuar la condensación. Una vez realizada la condensación puede eliminarse el grupo protector (PG) y reemplazarse por otros sustituyentes mediante aminación reductora, alquilación, acilación o sulfonilación.

Esquema 4



Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

5

Descripción del ensayo de la γ -secretasa
Ensayo de la γ -secretasa celular

Se colocan en placas las células de neuroglioma H4 humano que sobreexpresan la APP humana a razón de 30.000 células/hoyo/200 μ l en placas de 96 hoyos, en medio IMDM que contiene 10% FCS, 0,2 mg/l higromicina B y se incuban a 37°C durante 2 h, 5% de CO₂, antes de añadirles los compuestos a ensayar.

10

Se disuelven los compuestos a ensayar en 100% Me₂SO obteniéndose una solución patrón 10 mM. Se siguen diluyendo por ejemplo 12 μ l de estas soluciones en 1000 μ l de medio IMDM (p/o FCS). Las posteriores diluciones 1:1 dan lugar a una curva dosis-respuesta de diez puntos. Se añaden 100 μ l de cada dilución a las células que se hallan en las placas de 96 hoyos. Para este ensayo se aplican controles apropiados, empleando únicamente el vehículo y el compuesto de referencia. La concentración final de Me₂SO es de 0,4%.

15

Después de la incubación a 37°C durante 22 h, 5% CO₂, se trasvasan 50 μ l de líquido sobrenadante a placas de polipropileno de 96 hoyos de fondo redondo para la detección del A β 42. Se añaden a los hoyos 50 μ l de tampón de ensayo (50 mM Tris/Cl, pH = 7,4, 60 mM NaCl, 0,5% BSA, 1% TWEEN 20) y después se les añaden 100 μ l del anticuerpo de detección (BAP15 rutenilado, 0,0625 μ g/ml en tampón de ensayo). Se preincuban a temperatura ambiente durante 1 h 50 μ l de una mezcla previa del anticuerpo de captura (anticuerpo 6E10 biotinilado, 1 μ g/ml) y esferillas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynal M-280, 0,125 mg/ml) que después se añaden a las placas de ensayo. Se incuban las placas de ensayo en un agitador a temperatura ambiente durante 3 h y finalmente se leen en un aparato Bioveris M8 Analyser con arreglo a las instrucciones del fabricante (Bioveris).

20

Se hace el seguimiento de la toxicidad de los compuestos mediante el ensayo de viabilidad celular de las células tratadas con el compuesto mediante un ensayo colorimétrico (CellTiter 96TM AQ assay, Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Resumiendo, después de retirar 50 μ l del líquido sobrenadante del cultivo celular para la detección del A β 42, se añaden a las células 20 μ l de una solución 1x MTS/PES y se incuban a 37°C durante 30 min, 5% CO₂. Entonces se registra la densidad óptica a 490 nm.

25

30

Se calculan los valores de la IC₅₀ de la inhibición de la secreción del Aβ42 mediante un análisis de ajuste de regresión no lineal, utilizando el programa informático XLfit 4.0 (IDBS).

5 Los compuestos preferidos presentan valores IC₅₀ < 1,0 (μM). En la siguiente lista se recogen los datos de la inhibición de la secreción del Aβ42:

Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (μM)	Ejemplo nº	IC ₅₀ "in vitro" (μM)
1	0,21	39	0,91
2	0,24	40	0,55
4	0,75	41	0,9
6	0,87	42	0,64
7	0,52	43	0,79
8	0,57	55	0,8
9	0,92	62	0,57
16	0,9	68	0,89
21	0,88	69	0,73
22	0,79	70	0,71
29	0,95	71	0,28
30	0,39	76	0,34
34	0,52	77	0,14
37	0,41	78	0,68
38	0,29		

10 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

25 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

35 Según la presente invención, los compuestos de la fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el control o la prevención de enfermedades, basado/a en la inhibición de la secreción del Aβ42, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

40 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
5	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

1.0 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

1.5

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.0	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

2.5

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

3.0

Ejemplo 1

[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

3.5 a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

4.0 Se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas una solución de 187 mg (1 mmol) de 2-cloro-5-nitroanisol, 335 mg (4 mmoles) de 4-metilimidazol y 99 mg (1,5 mmoles) de hidróxido potásico en DMSO (0,86 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se forma un precipitado y se agita la suspensión durante 15 minutos. Se separa el sólido por filtración, se lava con agua, se disuelve en cloruro de metileno, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 106 mg (45%) del 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol en forma de sólido ligeramente amarillo. Como alternativa puede también cristalizarse el producto del material en bruto en éter de dietilo. EM ISP (m/e) = 234,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,97 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

4.5

b) 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

5.0 Se hidrogenan 2520 mg (10,8 mmoles) del 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol disueltos en etanol (110 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 ½ horas en presencia de 252 mg de paladio al 10 % sobre carbón. Se separa el catalizador por filtración y se lava con etanol. Se evapora a presión reducida el disolvente del líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1. Se suspende la fracción que contiene producto en éter de dietilo, se agita durante 15 minutos, se filtra y se seca, obteniéndose 1719 mg (78%) de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 204,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

5.5

6.0 c) 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución de 203 mg (1 mmol) de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 263 mg (1,1 mmoles) de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona en cloruro de metileno (10 ml), obteniéndose una solución anaranjada. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida hasta ¼ de su

volumen y se purifica directamente a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 95/5, obteniéndose 230 mg (94%) del 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo. EM ISP (m/e) = 246,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

5

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

Se disuelven 227 mg (0,93 mmoles) del 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol en tetrahidrofurano (2,3 ml). A 0°C se hace burbujear con agitación amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 minutos. Precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita el residuo con éter de dietilo durante 30 minutos. Se separa el sólido por filtración y se seca, obteniéndose 170 mg (70%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 263,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 9,84 (s, 1H), 7,90 - 7,20 (ancha s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

15

e) [5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una suspensión de 78,7 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y de 71,6 mg (0,33 mmoles) de 3-cloro-4-(3-clorofenil)-2-butanona en etanol (3 ml), obteniéndose una solución amarilla. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 55 mg (43%) de la [5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 425,1/427,2 (100/43) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

25

Ejemplo 2

[5-(4-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 72 mg (0,33 mmoles) de 3-cloro-4-(4-clorofenil)-2-butanona y 79 mg (0,3 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 78 mg (61%) de la [5-(4-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 425,1/427,1 (100/42) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,23 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

35

Ejemplo 3

[5-(3-cloro-bencil)-4-etil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 2-cloro-1-(3-cloro-fenil)-pentan-3-ona

A una suspensión de 333 mg (2,4 mmoles) de cloruro de cobre (II) en acetonitrilo (2 ml) se le añaden a temperatura ambiente 1041 mg (12 mmoles) de etil-vinilcetona y 344 mg (3 mmoles) nitrito de tert-butilo. Se añaden lentamente 258 mg (2 mmoles) de 3-cloroanilina. La mezcla reaccionante se calienta y se desprende un gas. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade una solución acuosa de HCl al 25 % y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con una solución acuosa de HCl al 25 % y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos con 314 mg (2 mmoles) de DBU. Precipita un sólido. Se lava la mezcla reaccionante una vez con una solución acuosa de HCl al 25 % y una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se somete el producto en bruto a alto vacío, obteniéndose 357 mg (77%) de la 2-cloro-1-(3-cloro-fenil)-pentan-3-ona en forma de aceite anaranjado. El producto en bruto se emplea sin más purificación para el paso siguiente. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 7,26 - 7,22 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,72 (dq, 1H), 2,53 (dq, 1H), 1,07 (t, 3H).

55

b) [5-(3-cloro-bencil)-4-etil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 76 mg (0,33 mmoles) de la 2-cloro-1-(3-cloro-fenil)-pentan-3-ona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 62 mg (47%) de la [5-(4-cloro-bencil)-4-etil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de aceite viscoso ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 439,2/441,2 (100/40) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250

60

MHz): δ (ppm) = 10,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 4

5

5-[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

a) 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-nitro-benzonitrilo

10

Se agita a temperatura ambiente durante un fin de semana una suspensión de 831 mg (5 mmoles) del 3-ciano-4-fluornitrobenzeno, 821 mg (10 mmoles) de 4-metilimidazol y 1382 mg (10 mmoles) de carbonato potásico en acetonitrilo (10 ml). Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 1N de NaOH. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cristaliza el producto en bruto en etanol/agua, obteniéndose 650 mg (57%) del 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-nitro-benzonitrilo en forma de sólido blanco mate. RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

15

20

b) 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

Se hidrogenan 650 mg (2,84 mmoles) del 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-nitro-benzonitrilo disueltos en acetato de etilo (10 ml) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas en presencia de 150 mg de paladio al 10 % sobre carbón. Se separa el catalizador por filtración y se lava con acetato de etilo. Se evapora a presión reducida el disolvente del líquido filtrado y se seca, obteniéndose 450 mg (80%) del 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 199,1 (100) (M+H) $^+$. RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 7,72 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,15 (s, 3H).

25

c) [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

30

A una solución de 450 mg (2,27 mmoles) del 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo en tetrahidrofurano (22 ml) se le añaden 407 mg (2,5 mmoles) de isocianato de benzoílo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (22 ml). A esta suspensión se le añade por goteo una solución de 941 mg (6,8 mmoles) de carbonato potásico en agua (16,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, obteniéndose una solución, que se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo en agua, se filtra, se lava con agua y éter de dietilo. Se suspende el sólido varias veces en tetrahidrofurano, se evapora el disolvente a presión reducida y se seca con vacío, obteniéndose 480 mg (82%) de la [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 241,1 (100) (M+H-NH $_3$) $^+$, 258,0 (85) (M+H) $^+$. RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 10,24 (ancha s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

35

40

d) 5-[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 54 mg (0,25 mmoles) de la 3-cloro-4-(3-clorofenil)-2-butanona y 64 mg (0,25 mmoles) de la [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 50 mg (48%) del 5-[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 420,1 / 422,2 (100/38) (M+H) $^+$. RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 10,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 4,03 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

45

50

Ejemplo 5

[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina

55

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una suspensión de 55 mg (0,25 mmoles) de la 4-(1,2,4-triazol-1-il)feniltiourea, 60 mg (0,28 mmoles) de 3-cloro-4-(3-clorofenil)-2-butanona y 65 mg (0,5 mmoles) de N,N-diisopropil-etil-amina en etanol (2,5 ml). Se añade la misma cantidad de cloro-cetona y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se añaden de nuevo 1,1 equivalentes de cloro-cetona y en un microondas se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 10 minutos. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 27 mg (28%) de la [5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 382,1 (100) (M+H) $^+$. RMN- H^1 (CDCl $_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

60

Ejemplo 6

4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-ilmetil}-benzonitrilo

5

a) 2-cloro-1-(4-ciano-fenil)-pentan-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 3, paso a) a partir de 354 mg (3 mmoles) del 4-aminofenilnitrilo y 1262 mg (18 mmoles) de metil-vinilcetona, obteniéndose 640 mg de la 2-cloro-1-(4-ciano-fenil)-pentan-3-ona en forma de mezcla 1:1 con el producto de la reacción de Sandmeyer, el 4-clorobenzonitrilo. El producto en bruto se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

10

b) 4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-ilmetil}-benzonitrilo

15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 70 mg (0,2 mmoles) de la 2-cloro-1-(3-cloro-fenil)-pentan-3-ona (pureza = 60%) y 33 mg (0,13 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 30 mg (58%) del 4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-ilmetil}-benzonitrilo en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 416,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,20 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

20

Ejemplo 7

[5-(2-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 6 sin purificación del compuesto intermedio a partir de 128 mg (1 mmol) de 2-cloroanilina y 421 mg (6 mmoles) de metil-vinilcetona. Se emplea la clorocetona en bruto sin más purificación para el paso siguiente con 53 mg (0,2 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 40 mg (47%) de la [5-(2-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 425,1/427,2 (100/44) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 – 7,22 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

30

35

Ejemplo 8

[5-(4-tert-butil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 7 sin purificación del compuesto intermedio a partir de 149 mg (1 mmol) de la 4-tert-butilanilina y 421 mg (6 mmoles) de la metil-vinilcetona. Se emplea la clorocetona en bruto sin más purificación para el paso siguiente con 53 mg (0,2 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 45 mg (50%) de la [5-(4-tert-butil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 447,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,12 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

45

Ejemplo 9

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-trifluormetil-bencil)-tiazol-2-il]-amina

50

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 7 sin purificación del compuesto intermedio a partir de 161 mg (1 mmol) de la 3-trifluormetil-anilina y 421 mg (6 mmoles) de la metil-vinilcetona. Se emplea la clorocetona en bruto sin más purificación para el paso siguiente con 53 mg (0,2 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/ metanol = 19/1, obteniéndose 50 mg (55%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-trifluormetil-bencil)-tiazol-2-il]-amina en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 459,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,18 (s, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

55

60

Ejemplo 10

[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 1-(4-cloro-fenil)-2-tiocianato-etanona

- 5 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solución de 945 mg (5 mmoles) de la 2,4'-dicloroacetofenona y 583 mg (6 mmoles) de rodanida potásica. Al cabo de pocos minutos se forma un precipitado. Se evapora el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se agita el residuo con heptano y un poco etanol durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 953 mg (90%) de la 1-(4-cloro-fenil)-2-tiocianato-etanona en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 7,89 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,692 (s, 2H).

b) [4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 15 Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 51 mg (0,25 mmoles) de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y de 53 mg (0,25 mmoles) de la 1-(4-cloro-fenil)-2-tiocianato-etanona en etanol (1,25 ml) y dioxano (1,25 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 35 mg (35%) de la [4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 397,1/399,1 (100/50) (M+H) $^+$. RMN- H^1 ($DMSO-D_6$, 250 MHz): δ (ppm) = 10,54 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo 11

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 77 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-2'-metoxiacetofenona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto por agitación con cloruro de metileno a temperatura ambiente, obteniéndose 104 mg (88%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 393,2 (100) (M+H) $^+$. RMN- H^1 ($DMSO-D_6$, 250 MHz): δ (ppm) = 10,65 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 12

[4-(2-fluor-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 72 mg (0,33 mmoles) del bromuro de 4-fluorfenacilo y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto por agitación con cloruro de metileno a temperatura ambiente, obteniéndose 121 mg (99%) de la [4-(2-fluor-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente verde. EM ISP (m/e) = 381,3 (100) (M+H) $^+$. RMN- H^1 ($DMSO-D_6$, 250 MHz): δ (ppm) = 10,77 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 13

[[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 90 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con éter de dietilo y se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose 128 mg (99%) de la [4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 431,1/433,2 (100/65) (M+H) $^+$. RMN- H^1 ($DMSO-D_6$, 250 MHz): δ (ppm) = 10,78 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 14

[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 89 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se agita el producto en bruto con éter de dietilo y un poco etanol, obteniéndose 130 mg (100%) de la [4-

(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 431,2/433,0 (100/66) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,80 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

5 Ejemplo 15

[4-(2,5-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 88 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con éter de dietilo y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 124 mg (98%) de la [4-(2,5-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente verde. EM ISP (m/e) = 423,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 16

20 [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 102 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con éter de dietilo y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 147 mg (99%) de la [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 472,8/470,9 (100/93) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,74 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

30 Ejemplo 17

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 77 mg (0,33 mmoles) de la 2-bromo-3'-metoxiacetofenona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita la mezcla reaccionante en bruto con éter de dietilo y un poco de etanol a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 118 mg (100%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina en forma de sólido ligeramente verde. EM ISP (m/e) = 393,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,72 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 18

45 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 78 mg (0,33 mmoles) del bromuro de 4-metoxifenacilo y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita la mezcla reaccionante en bruto con cloruro de metileno/éter de dietilo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 118 mg (100%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina en forma de sólido ligeramente verde. EM ISP (m/e) = 393,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

55 Ejemplo 19

[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 77 mg (0,33 mmoles) bromuro de 3-clorofenacilo y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita la mezcla reaccionante en bruto con cloruro de metileno/éter de dietilo/etanol a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 118 mg

(100%) de la [4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 397,1/399,2 (100/46) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,78 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

5

Ejemplo 20

[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 77 mg (0,33 mmoles) bromuro de 2-clorofenacilo y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita la mezcla reaccionante en bruto con cloruro de metileno/éter de dietilo/etanol a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el producto y se seca, obteniéndose 118 mg (100%) de la [4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 397,1/399,2 (100/44) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,71 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

15

Ejemplo 21

20

[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 4, paso c) a partir de 1000 mg (5,8 mmoles) de la 4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 989 mg (6,1 mmoles) del isocianato de benzoílo, obteniéndose 1270 mg (95%) de la [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 216,1 (100) (M-NH₃+H)⁺, 232,7 (70) (M+H)⁺.

30

b) [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 219 mg (0,71 mmoles) de la 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-acetona y 150 mg (0,65 mmoles) de la [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea, obteniéndose 196 mg (69%) de la [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 441,2,1/443,2,2 (95/100) (M+H)⁺.

35

Ejemplo 22

40

[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil]-amina

a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 4, paso a) a partir de 1000 mg (5,3 mmoles) del 2-cloro-5-nitroanisil y 1751 mg (21,3 mmoles) de imidazol. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 95/5, obteniéndose 430 mg (35%) del 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 220,1 (100) (M+H)⁺.

45

b) 3-metoxi-4-(imidazol-1-il)-fenilamina

- 50 Se calienta a 70°C durante 35 minutos una solución de 350 mg (1,6 mmoles) del 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol y 1873 mg (8,3 mmoles) de dicloruro estannoso en acetato de etilo (5 ml) y etanol (2,5 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se neutraliza con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 255 mg (84%) de la 3-metoxi-4-(imidazol-1-il)-fenilamina en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 190,0 (100) (M+H)⁺.

55

c) (4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil)-tiourea

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 4, paso c) a partir de 250 mg (1,32 mmoles) de la 3-metoxi-4-(imidazol-1-il)-fenilamina y 226 mg (1,39 mmoles) de isocianato de benzoílo, obteniéndose 180 mg (55%) la (4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil)-tiourea en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 231,8 (90) (M-NH₃+H)⁺, 248,8 (100) (M+H)⁺.

60

d) [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-(4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 232 mg (0,75 mmoles) de la 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona y 170 mg (0,68 mmoles) de (4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil)-tiourea, obteniéndose 130 mg (41%) de la [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-(4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil)-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 457,1/459,3 (100/90) (M+H)⁺.

Ejemplo 23

10 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 46 mg (0,25 mmoles) 2-cloroacetoacetato de etilo y 36 mg (0,375 mmoles) de rodanida potásica en etanol (0,75 ml). Se le añaden 51 mg (0,25 mmoles) de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas. Precipita un sólido. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se separa por filtración el precipitado insoluble, se lava con acetato de etilo y se seca, obteniéndose 16,5 mg del compuesto epigrafiado. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1. Se agita la fracción del producto con éter de dietilo a temperatura ambiente y se separa el sólido por filtración. Se reúnen los sólidos, obteniéndose 32 mg (35%) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 373,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Ejemplo 24

25 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 46 mg (0,33 mmoles) de la 2-clorociclohexanona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (3 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 40 mg (39%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 341,4 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,57 (ancha s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,71 (ancha s, 4H).

Ejemplo 25

(5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 40 mg (0,33 mmoles) de la 2-clorociclopentanona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (1,5 ml) y dioxano (1,5 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 41 mg (42%) de la (5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 327,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (ancha t, 2H), 2,67 (ancha t, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 26

50 {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 56 mg (0,33 mmoles) 4-cloroacetoacetato de etilo y 79 mg (0,3 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se purifica el producto en bruto por agitación con éter de dietilo, obteniéndose 115 mg (98%) del {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 373,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,68 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (n(d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 27

60 2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-1-piperidin-1-il-etanona

A una solución de 80 mg (0,94 mmoles) de piperidina en dioxano (1 ml) se le añade cuidadosamente una solución 2M de trimetil-aluminio en heptano (0,94 mmoles, 0,47 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añade una suspensión de 100 mg (0,27 mmoles) de ((2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo en dioxano (3 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche. Se añade agua con cuidado y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 110 mg (99%) de la N-butil-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-1-piperidin-1-il-etanona en forma de espuma marrón. EM ISP (m/e) = 410,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,35 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,49 (ancha t, 2H), 3,42 (ancha t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,58 – 1,32 (m, 6H).

Ejemplo 28

N-butil-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 27 a partir de 100 mg (0,27 mmoles) del ((2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo y 70 mg (0,94 mmoles) de n-butilamina, obteniéndose 95 mg (89%) de la N-butil-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida en forma de espuma marrón. EM ISP (m/e) = 400,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,45 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,05 (ancha q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,39 – 1,26 (m, 6H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 29

N-(4-fluor-fenil)-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 27 a partir de 92 mg (0,25 mmoles) del ((2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo y 98 mg (0,87 mmoles) de 4-fluoranilina. La conversión no es completa después de la primera adición. Por ello se añade la misma cantidad de la anilina y trimetil-aluminio y se calienta de nuevo la mezcla reaccionante durante una noche. La separación se realiza del modo descrito en el ejemplo 27 y la posterior purificación a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1 permite obtener 95 mg (89%) de la N-(4-fluor-fenil)-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida en forma de aceite marrón. EM ISP (m/e) = 438,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 9,08 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 30

((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 102 mg (0,33 mmoles) del (S)-[1-(2-bromo-acetil)-3-metil-butil]-carbamato de tert-butilo, 42 mg (0,33 mmoles) de la N,N-diisopropil-entilamina y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 97 mg (69%) del ((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 472,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70 – 1,55 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,90 (s, 6H). α₅₈₉ = -43,2; T = 20°C; c = 1 g/ml 100 ml, disolvente = MeOH.

Ejemplo 31

Triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se disuelven 1162 mg (2,46 mmoles) del ((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-carbamato de tert-butilo en cloruro de metileno (24,6 ml) y se les añade a temperatura ambiente HCl 2M en éter de dietilo (12,3 ml). Precipita un sólido. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con éter de dietilo, se agita durante 15 minutos y se separa el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose 1195 mg (100%) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 372,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,46 (ancha s, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,86 (d, 3H).

Ejemplo 32

5 {4-((S)-1-(4-fluor-bencilamino)-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se suspenden 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en tetrahidrofurano (3 ml). Se les añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno 103 mg (0,8 mmoles) de la N,N-diisopropil-etil-amina y se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos. Se añaden 28 mg (0,22 mmoles) de 4-fluorbenzaldehído, 24 mg (0,4 mmoles) de ácido acético y 127 mg (0,6 mmoles) triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa 2N de NaOH (6 ml) y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 48 mg (50%) de la {4-((S)-1-(4-fluor-bencilamino)-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 480,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,69 (d, 1H), 3,53 – 3,49 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,59 – 1,51 (m, 3H), 0,85 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).

Ejemplo 33

20 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-((S)-3-metil-1-fenetilamino-butil)-tiazol-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 32 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 27 mg (0,22 mmoles) de fenilacetaldéido, obteniéndose 44 mg (46%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-((S)-3-metil-1-fenetilamino-butil)-tiazol-2-il]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 476,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (ancha t, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Ejemplo 34

35 2-(4-fluor-fenil)-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-acetamida

A una solución de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 35 mg (0,22 mmoles) del ácido 4-fluorfenilacético en DMF (2 ml) se le añaden 121 mg (1,2 mmoles) de la N-metil-morfolina y 114 mg (0,3 mmoles) del HBTU (hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa 2N de NaOH (6 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 95 mg (94%) de la 2-(4-fluor-fenil)-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-acetamida en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 508,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,15 – 6,97 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,69 – 1,48 (m, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

Ejemplo 35

50 2-metoxi-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 34 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 20 mg (0,22 mmoles) del ácido metoxiacético, obteniéndose 100 mg (100%) de la 2-metoxi-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-acetamida en forma de aceite viscoso. EM ISP (m/e) = 444,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,98 (q, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71 (t, 2H), 1,55 (m, 1H), 0,90 (t, 6H).

Ejemplo 36

60 N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-2,2-dimetil-propionamida

Se suspenden 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 25 mg (0,2 mmoles) de cloruro de pivaloilo en cloruro de metileno (2 ml) y se les añaden a temperatura ambiente 101 mg (1 mmol) de trietil-amina. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se diluye con cloruro de metileno, se lava una vez con agua, una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 90 mg (99%) de la N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-2,2-dimetil-propionamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 456,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 0,91 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

Ejemplo 37

4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 36 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 33 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 4-fluorbenzaldehído. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 81 mg (82%) de la 4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-benzamida en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 494,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,02 - 7,88 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,17 (q, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Ejemplo 38

3,3,3-trifluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 36 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 30 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 3,3,3-trifluorpropionilo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 32 mg (33%) de la 3,3,3-trifluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-propionamida en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 482,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,39 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,92 (q, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Ejemplo 39

4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 36 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 40 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 4-fluorbencenosulfonilo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 85 mg (80%) de la 4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-bencenosulfonamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 530,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,24 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,23 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 0,82 (d, 3H), 0,76 (d, 3H).

Ejemplo 40

N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-C-fenil-metanosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 36 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclorhidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 39 mg (0,2 mmoles) del cloruro de alfa-toluenosulfonilo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 40 mg (38%) de la N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-C-fenil-metanosulfonamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 525,9 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 6H), 7,06 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,39 (q, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo 41

N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-metanosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 36 a partir de 96 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [4-((S)-1-amino-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 23 mg (0,2 mmoles) del cloruro de metil-sulfonilo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 45 mg (50%) de la N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butil)-metanosulfonamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 450,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,36 (q, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,65 (m, 3H), 0,89 (m, 6H).

Ejemplo 42

- 15 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 76 mg (0,33 mmoles) de 2-cloro-3-ceto-4,4,4-trifluorbutirato de etilo y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 5 días. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1. Se agita el producto en bruto con cloruro de metileno/éter de dietilo. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose 31 mg (24%) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxilato de etilo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 427,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 11,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,29 (q, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 43

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo

- 30 a) 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 1295 mg (5 mmoles) del bromhidrato de la 3-bromo-4-piperidona y 61 mg (0,5 mmoles) de 4-dimetil-aminopiridina en tetrahidrofurano (50 ml) se le añaden a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno y con agitación 646 mg (5 mmoles) de la N,N-diisopropil-etil-amina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añaden 1200 mg (5,5 mmoles) del dicarbonato de di-tert-butilo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con una solución acuosa 1N de HCl fría y una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1240 mg (89%) del 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro, que solidifica, obteniéndose un sólido blanco. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 4,35 (ancha m, 1H), 3,98 (ancha m, 2H), 3,62 (ancha m, 2H), 3,04 (ancha m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 92 mg (0,33 mmoles) de 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 79 mg (0,3 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y 43 mg (0,33 mmoles) de N,N-diisopropil-etil-amina. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 99 mg (75%) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla. EM ISP (m/e) = 442,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 44

triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

- 60 Se suspenden 1347 mg (3,05 mmoles) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo en cloruro de metileno (30,5 ml) y se les añaden a temperatura ambiente HCl 2M en éter de dietilo (15,3 ml). Se obtiene inicialmente una solución transparente, pero después precipita un sólido. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con

éter de dietilo, se agita durante 15 minutos y se separa el sólido por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose 1370 mg (100%) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 342,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,91 (s, 1H), 9,68 (ancha, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,22 (ancha s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 45

(4-fluor-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-metanona

Se suspenden 90 mg (0,2 mmoles) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 33 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 4-fluorbenzoílo en cloruro de metileno (2 ml) y se les añaden a temperatura ambiente 101 mg (1 mmol) de trietil-amina. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se diluye con cloruro de metileno, se lava una vez con agua, una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica la mezcla reaccionante a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 52 mg (56%) de la (4-fluor-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-metanona en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 464,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,34 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 4,70 – 4,45 (ancha m, 2H), 4,00 – 3,55 (ancha m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 46

3,3,3-trifluor-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-propan-1-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 45 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 30 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 3,3,3-trifluorpropionilo, obteniéndose 29 mg (32%) de la 3,3,3-trifluor-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-propan-1-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 452,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,57 (ancha s, 2H), 3,85 – 3,59 (ancha m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 47

1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 45 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 25 mg (0,2 mmoles) de cloruro de pivaloílo, obteniéndose 53 mg (62%) de la 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 426,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60 (ancha s, 2H), 3,83 (ancha t, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (ancha t, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 48

[5-(4-fluor-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 45 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 40 mg (0,2 mmoles) del cloruro de 4-fluorbencenosulfonilo, obteniéndose 74 mg (74%) de la [5-(4-fluor-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 499,9 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,25 (ancha s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,64 (ancha t, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 49

(5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 45 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 23 mg (0,2 mmoles) cloruro de metanosulfonilo, obteniéndose 39 mg (46%) de la (5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazo-

lo[5,4-c]piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 420,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,34 (ancha s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (ancha t, 2H), 2,14 (s, 3H).

5 Ejemplo 50

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenilmetanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 45 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 39 mg (0,2 mmoles) del cloruro de alfa-toluenosulfonilo, obteniéndose 18 mg (18%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenilmetanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 496,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,36 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 6H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 2,64 (ancha t, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 51

[5-(4-fluor-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se suspenden 90 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en tetrahidrofurano (3 ml). A temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añaden 103 mg (0,8 mmoles) de la N,N-diisopropil-etil-amina y se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos. Se añaden 28 mg (0,22 mmoles) de 4-fluorbenzaldehído, 24 mg (0,4 mmoles) de ácido acético y 127 mg (0,6 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa 2N de NaOH (6 ml) y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 58 mg (65%) de la [5-(4-fluor-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 450,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 52

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 51 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 27 mg (0,22 mmoles) de fenilacetaldehído, obteniéndose 44 mg (49%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 446,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,88 – 2,71 (m, 6H), 2,63 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

45 Ejemplo 53

2-(4-fluor-fenil)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona

A una solución de 90 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 35 mg (0,22 mmoles) de ácido 4-fluorfenilacético en DMF (2 ml) se le añaden 121 mg (1,2 mmoles) de N-metil-morfolina y 114 mg (0,3 mmoles) de HBTU. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa 2N de NaOH (6 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 70 mg (73%) de la 2-(4-fluor-fenil)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona en forma de aceite viscoso amarillo. EM ISP (m/e) = 478,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,32 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,65 & 4,55 (ancha s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

60

Ejemplo 54

2-metoxi-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 53 a partir de 90 mg (0,2 mmoles) del triclohidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina y 20 mg (0,22 mmoles) del ácido metoxiacético, obteniéndose 46 mg (56%) de la 2-metoxi-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 414,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,32 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,54 (ancha s, 2H), 4,20 & 4,14 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,78 & 3,68 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,73 – 2,60 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

10 Ejemplo 55

N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-2-fenil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 116 mg (0,33 mmoles) de la (S)-1-tosilamida-2-feniletíl-clorometilcetona y 79 mg (0,3 mmoles) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se agita la mezcla reaccionante en bruto con cloruro de metileno/éter de dietilo. Se filtra el precipitado y se purifica a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 19/1, obteniéndose 124 mg (74%) de la N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-2-fenil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 559,8 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10,25 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,24 – 7,04 (m, 9H), 6,39 (s, 1H), 4,42 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 56

25 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 78 mg (0,5 mmoles) de bromomalonaldehído, 82 mg (1 mmol) de acetato sódico y 131 mg (0,5 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea. Se evapora el disolvente. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo y dos veces con cloruro de metileno/metanol = 9/1. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se agita el producto en bruto en éter de dietilo, obteniéndose 88 mg (56%) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 315,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 11,35 (ancha s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 57

40 [5-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

45 Se disuelven 21 mg (0,19 mmoles) de 4-fluoranilina en tetrahidrofurano (1 ml). Se les añaden 65 mg (0,21 mmoles) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 133 mg (0,56 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y 23 mg (0,38 mmoles) de ácido acético y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Dado que la reacción no es completa se añade la misma cantidad de 4-fluoranilina, triacetoxiborhidruro sódico y ácido acético y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa 2N de NaOH y se extrae la mezcla reaccionante una vez con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con acetato de etilo, obteniéndose 22 mg (26%) de la [5-(4-fluor-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 410,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 4H), 6,95 – 6,87 (m, 4H), 6,66 – 6,60 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 58

55 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-piperidin-1-ilmetil-tiazol-2-il)-amina

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 57 a partir de 16 mg (0,19 mmoles) de piperidina y 65 mg (0,21 mmoles) de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído. La reacción no es completa y se añade la misma cantidad de reactivo, igual que en el ejemplo 57. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 36 mg (50%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-piperidin-1-ilmetil-tiazol-2-il)-amina en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 384,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (s,

1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,59 – 1,54 (m, 4H), 1,45 – 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 59

5

(5-ciclohexilaminometil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 57 a partir de 19 mg (0,19 mmoles) de ciclohexilamina y 65 mg (0,21 mmoles) de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído empleando una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml). La reacción no es completa y se añade la misma cantidad de igual manera que en el ejemplo 57. Solamente se forma la imina. Por lo tanto se disuelve el producto en bruto en metanol (1 ml) y se le añaden 8,6 mg de borhidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la separación se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 16 mg (21%) de la (5-ciclohexilaminometil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 398,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,28 – 1,09 (m, 5H).

Ejemplo 60

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 57 a partir de 17 mg (0,19 mmoles) de morfolina y 65 mg (0,21 mmoles) de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído empleando una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 43 mg (59%) de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amina en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 386,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,65 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (t, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,49 (t, 4H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 61

{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-tiazol-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 57 a partir de 14 mg (0,19 mmoles) de 2-metoxietilamina y 65 mg (0,21 mmoles) del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído empleando una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (2 ml), y cloruro de metileno (1 ml). La reacción no es completa y se añade la misma cantidad de reactivo de igual manera que en el ejemplo 57. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 47 mg (54%) de la {5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-tiazol-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 374,2 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 62

{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenil-metanol

A una solución de 100 mg (0,32 mmoles) de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído en DMPU (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añaden lentamente a -72°C y en atmósfera de nitrógeno 0,67 ml (1,27 mmoles) de una solución 1,9 M de fenil-litio en éter de dietilo. Se calienta la mezcla reaccionante a 0°C durante 40 minutos. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 1N de NaOH. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 39 mg (22%) del {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenil-metanol en forma de aceite amarillo. EM ISP (m/e) = 393,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,56 (s, 1H), 7,47 – 6,84 (m, 11 H), 5,99 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 63

(5-bencil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

A una solución de 35 mg (0,09 mmoles) del {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenil-metanol en cloruro de metileno (2 ml) se le añaden a temperatura ambiente 12 mg (0,1 mmoles) de trietilsilano y trifluoroacetato (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 horas y se evapora el disolvente a presión reducida. Se suspende el residuo en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 33 mg (98%) de la (5-bencil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 377,4 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 64

4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil]-[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina

a) 4-bromo-1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla de 2,0 g (10,7 mmoles) de 2-cloro-5-nitroanisol, 1,65 g (11,2 mmoles) de 4-bromoimidazol y 5,21 g (16,0 mmoles) de carbonato de cesio en 50 ml de acetonitrilo. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo a través de gel de sílice con acetato de etilo/heptano = 3/7. Después de la trituración con éter de dietilo se aíslan 707 mg (22 %) de 4-bromo-1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 298,1/300,0 (100/87) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96 (d, 2H), 7,77 (s, 1 H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

b) 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenilamina

Se suspenden 700 mg (2,35 mmoles) del 4-bromo-1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol y 2,755 g (12,2 mmoles) de cloruro estannoso dihidratado en una mezcla de 40 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol y se agita a 70°C durante 1 h. Se vierte la mezcla resultante sobre agua fría y se neutraliza por adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae el producto con acetato de etilo, se seca y se concentra, obteniéndose 627 mg (100%) de la 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenilamina en forma de sólido amarillento. EM ISP (m/e) = 268,0/270,1 (100/82) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1 H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,35-6,25 (m, 2H), 3,86 (s ancha, 2H), 3,77 (s, 3H).

c) 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil]-tiourea

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 4b) a partir de 620 mg (2,31 mmoles) de la 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenilamina y 396 mg (2,43 mmoles) de isotiocianato de benzoilo. Se aíslan 624 mg (82%) del producto en forma de sólido amarillento. EM ISP (m/e) = 327,1/329,0 (100/87) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9,90 (s ancha, 1H), 7,84 (d, 1 H), 7,53 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (dxd, 1H), 3,80 (s, 3H).

d) 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil]-[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amina

Se agita a 70°C durante 1 hora una suspensión de 200 mg (0,61 mmoles) de la 4-(4-bromo-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil]-tiourea y 198 mg (0,64 mmoles) de la 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)acetona en 10 ml de etanol. Se filtra el precipitado resultante y se seca, obteniéndose 258 mg (79%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM ISN (m/e) = 535,2/537,2 (100/29) (M-H)⁻. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,62 (s ancha, 1H), 8,31 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 65

4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 1-(2-isopropoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se trata una solución de 2,0 g (11,5 mmoles) del 2-cloro-5-nitrofenol en 15 ml de acetonitrilo con 11,26 g (34,6 mmoles) de carbonato de cesio y 2,06 g (12,1 mmoles) de 2-yodopropano y se calienta a la temperatura de reflujo y se mantiene durante una noche. Se añaden 993 mg (12,1 mmoles) de 4-metilimidazol y se mantiene de nuevo la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se añade agua y se extrae el material en bruto con acetato de etilo. Se purifica el producto a través de gel de sílice con acetato de etilo, obteniéndose 337 mg (11%) del 1-(2-isopropoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol en forma de sólido ligeramente

parduzco. EM ISP (m/e) = 262,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,95-7,85 (m, 3H), 7,40 (d, 1 H), 6,99 (s, 1H), 4,73 (sept, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (d, 6H).

b) 3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64b) a partir de 330 mg (1,26 mmoles) de 1-(2-isopropoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol y 1,48 g (6,56 mmoles) de cloruro estannoso dihidratado. Se aíslan 269 mg (92%) de producto en forma de goma amarillenta. EM ISP (m/e) = 232,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,57 (s, 1H), 7,00 (d, 1 H), 6,80 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,39 (sept, 1H), 3,75 (s ancha, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (d, 6H).

c) [3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64c) a partir de 260 mg (1,12 mg) de 3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 193 mg (1,18 mmoles) de isotiocianato de benzoilo. Se aíslan 157 mg (48%) de producto en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 291,0 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,82 (s ancha, 1H), 7,73 (s, 1 H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,53 (sept, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,26 (d, 6H).

20 d) 4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

25 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64d) a partir de 150 mg (0,52 mmoles) de [3-isopropoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y 175 mg (0,57 mmoles) de 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)acetona. Se aíslan 235 mg (91%) de producto en forma de sólido ligeramente parduzco. EM EI (m/e) = 498,2/500,2 (100/84) (M⁺). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,32 y 7,99 (s ancha, 1H, rotámeros), 7,45 - 6,80 (m, 9H, rotámeros), 4,79 (sept, 1H), 3,96 y 3,94 (s, 3H, rotámeros), 2,43 y 2,19 (s, 3H, rotámeros), 1,44 y 1,40 (d, 6H, rotámeros).

Ejemplo 66

30 (1-{4-[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-2-metoxi-fenil}-1H-imidazol-4-il)-metanol

a) [1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

35 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64 a) a partir de 1,0 g (5,8 mmoles) de 4-fluor-3-metoxibenceno, 602 mg (6,1 mmoles) de (1H-imidazol-4-il)-metanol y 2,86 g (8,8 mmoles) de carbonato de cesio. Se aíslan 517 mg (35%) de producto en forma de sólido amarillento. EM ISP (m/e) = 250,1 (51) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00-7,85 (m, 3H), 7,45 (d, 1 H), 7,26 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

b) [1-(4-amino-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol

40 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64b) a partir de 500 mg (2,0 mmoles) de [1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol y 2,35 g (10,4 mmoles) de cloruro estannoso dihidratado. Se aíslan 311 mg (71%) de producto en forma de aceite viscoso amarillento. EM ISP (m/e) = 220,1 (46) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,61 (s, 1H), 7,01 (d, 2 H), 6,35-6,25 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,85 (s ancha, 2H), 3,77 (s, 3H).

45 c) (1-{4-[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-2-metoxi-fenil}-1H-imidazol-4-il)-metanol

50 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64c) y 64d), sin aislar el compuesto intermedio tiourea, a partir de 300 mg (1,37 mmoles) de [1-(4-amino-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-metanol, 234 mg (1,43 mmoles) de isotiocianato de benzoilo y 464 mg (1,51 mmoles) de 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)acetona. Se aíslan 336 mg (50%) de producto en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISN (m/e) = 487,4/485,4 (100/89) (M-H)⁻. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,71 y 10,66 (s ancha, 1H, rotámeros), 9,43 y 8,65 (s ancha, 1H, rotámeros), 8,40-7,00 (m, 8H, rotámeros), 4,52 y 4,50 (s, 2H, rotámeros), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

55 Ejemplo 67

[4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil]-amina

a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

60 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64 a) a partir de 3,0 g (16,0 mmoles) de 4-cloro-3-metoxibenceno, 2,26 g (32,7 mmoles) de 1H-1,2,3-triazol y 7,82 g (24,0 mmoles) de carbonato de cesio. Se aíslan 97 mg (3%) de

producto en forma de aceite parduzco. EM ISP (m/e) = 221,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,05 (dxd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,07 (s, 3H).

b) 3-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenilamina

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64b) a partir de 150 mg (0,68 mmoles) de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-[1,2,3]triazol y 799 mg (3,54 mmoles) de cloruro estannoso dihidratado. Se aíslan 311 mg (71%) de producto en forma de aceite viscoso amarillento. EM ISP (m/e) = 191,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,36 (d, 2H), 3,92 (s ancha, 2H), 3,81 (s, 3H).

c) [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil]-amina

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64c) y 64d), sin aislar el compuesto intermedio tiourea, a partir de 120 mg (0,63 mmoles) de [3-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenilamina, 108 mg (0,66 mmoles) de isotiocianato de benzóilo y 214 mg (0,69 mmoles) de 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)acetona. Se aíslan 22 mg (8%) de producto en forma de sólido ligeramente grisáceo. EM ISN (m/e) = 457,9/456,0 (100/98) (M-H)⁻. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,68 (s ancha, 1H), 8,45-8,35 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 68

[5-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 2-cloro-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-butan-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 3, paso a) a partir de 195 mg (1 mmol) de 4-cloro-3-trifluorometil-anilina, 421 mg (6 mmoles) de metil-vinilcetona, 155 mg (1,5 mmoles) de nitrito de tert-butilo, 161 mg (1,2 mmoles) de cloruro de cobre (II) y 304 mg (2 mmoles) de DBU en acetonitrilo (5 ml), obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

b) [5-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 2-cloro-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-butan-3-ona en bruto y 53 mg (0,2 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (1 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 87 mg (88%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 493,2/495,2 (100/35) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

Ejemplo 69

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-tiazol-2-il]-amina

a) 2-cloro-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil)-butan-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 3, paso a) a partir de 209 mg (1 mmol) de 3-tetrafluoretoxi-anilina, 421 mg (6 mmoles) de metil-vinilcetona, 155 mg (1,5 mmoles) de nitrito de tert-butilo, 161 mg (1,2 mmoles) de cloruro de cobre (II) y 304 mg (2 mmoles) de DBU en acetonitrilo (5 ml), obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-tiazol-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 2-cloro-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil)-butan-3-ona en bruto y 53 mg (0,2 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (1 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 98 mg (96%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 507,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,08 – 5,38 (tt, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 70

[5-(3-cloro-4-metil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 2-cloro-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-butan-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 3, paso a) a partir de 141 mg (1 mmol) de 3-cloro-4-metil-anilina, 421 mg (6 mmoles) de metil-vinilcetona, 155 mg (1,5 mmoles) de nitrito de tert-butilo, 161 mg (1,2 mmoles) de cloruro de cobre (II) y 304 mg (2 mmoles) de DBU en acetonitrilo (5 ml), obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

b) [5-(3-cloro-4-metil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 2-cloro-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-butan-3-ona en bruto y 53 mg (0,2 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (1 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 56 mg (64%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 439,3/440,3/441,2/442,2 (100/69/50/34) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 71

[5-(3,4-dicloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

a) 2-cloro-1-(3,4-dicloro-fenil)-butan-3-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 3, paso a) a partir de 162 mg (1 mmol) de 3,4-dicloro-anilina, 421 mg (6 mmoles) de metil-vinilcetona, 155 mg (1,5 mmoles) de nitrito de tert-butilo, 161 mg (1,2 mmoles) de cloruro de cobre (II) y 304 mg (2 mmoles) de DBU en acetonitrilo (5 ml), obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

b) [5-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso e) a partir de 2-cloro-1-(3,4-dicloro-fenil)-butan-3-ona en bruto y 53 mg (0,2 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea en etanol (1 ml). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9/1, obteniéndose 85 mg (93%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 4,59,3/461,2/460,3/462,2 (100/74/35/20) (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 72

[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-amina

a) 4-metil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64 a) a partir de 14,1 g (100 mmoles) de 4-fluor-1-nitrobenceno, 8,21 g (100 mmoles) de 4-metilimidazol y 20,73 g (150 mmoles) de carbonato potásico. Se aíslan 14,75 g (73%) de producto en forma de aceite parduzco. EM ISP (m/e) = 204,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

b) 4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se enfría en un baño de hielo una solución de 38,5 g (189 mmoles) de 4-metil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol en una mezcla de 125 ml de metanol y 120 ml de ácido clorhídrico del 37% y se les añaden lentamente 47,5 g (852 mmoles) de hierro en polvo, manteniendo la temperatura entre 40 y 50°C. Se añaden 500 ml de acetato de etilo y se filtra la mezcla. Se lava la fase orgánica con una solución diluida de carbonato sódico, se seca y se concentra. Por cristalización en diclorometano/heptano se obtienen 20,9 g (64%) de producto en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 174,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,80 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 5,23 (s ancha, 2H), 2,13 (s, 3H).

c) [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64c) a partir de 1,0 g (5,77 mmoles) de 4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 989 mg (6,06 mmoles) de isotiocianato de benzoílo. Se aíslan 1,27 g (95%) de producto en forma de sólido ligeramente parduzco. MS (m/e): 232,7 (77) (M⁺). RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,80 (s muy ancha, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

d) [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64d) a partir de 100 mg (0,43 mmoles) de [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y 101 mg (0,47 mmoles) de 2-bromopropiofenona. Se aíslan 140 mg (94%) de producto en forma de sólido incoloro. EM ISP (m/e) = 347,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,48 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 73

10 (4,5-difenil-tiazol-2-il)-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64d) a partir de 100 mg (0,43 mmoles) de [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (ejemplo 72c)) y 130 mg (0,47 mmoles) de bromuro de desilo. Se aíslan 155 mg (88%) de producto en forma de sólido incoloro. EM ISP (m/e) = 409,3 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,74 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 8H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 74

20 [4-(3-cloro-4-metil-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 64d) a partir de 100 mg (0,43 mmoles) de [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (ejemplo 72c)) y 124 mg (0,47 mmoles) de 2-bromo-3'-cloro-4'-metilpropiofenona. Se aíslan 115 mg (68%) de producto en forma de sólido incoloro. EM ISP (m/e) = 395,1 (100) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,50 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 76

30 (4-cloro-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-metanol

a) (5-formil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo

A una solución de 100 mg (0,32 mmoles) de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-carbaldehído en cloruro de metileno (2 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de nitrógeno 77 mg (0,35 mmoles) de dicarbonato de di-tert-butilo y 4 mg (0,03 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava una vez con agua y una vez con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 19/1 de cloruro de metileno/metanol, obteniéndose 100 mg (49%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

b) (4-cloro-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-metanol

45 A una solución de 100 mg (0,24 mmoles) de (5-formil-tiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo en tetrahidrofurano (2 ml) se le añaden lentamente a -78°C y en atmósfera de nitrógeno 0,36 ml (0,36 mmoles) de una solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter de dietilo. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h y a 0°C durante 30 minutos. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/solución acuosa sat. de NH₃ = 9/1/0,1, obteniéndose 14 mg (14%) del compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 77

60 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-tiazol-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una suspensión de 78,7 mg (0,3 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y de 76,2 mg (0,33 mmoles) de 3,4'-dicloro-2,2-dimetil-propiofenona (CAS: 30127-02-7) en etanol (3 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de 19/1 a 9/1 de cloruro de

metileno/metanol, obteniéndose 103 mg (78%) del compuesto epigrafiado en forma de goma incolora, que cristaliza en reposo. EM ISP (m/e) = 439,2/441,3 (100/47) (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (dd, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

5

Ejemplo 78

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-tiazol-2-il}-amina

10 a) 2-metil-2-(3,4,5-trifluor-fenil)-propionitrilo

Se disuelven 3,44 g (30 mmoles) de tert-butóxido potásico en tetrahidrofurano (100 ml) y se agita en atmósfera de nitrógeno. Se añaden por goteo a 0°C 2,12 g (12 mmoles) de (3,4,5-trifluorfenil)-acetonitrilo disueltos en tetrahidrofurano (10 ml). La solución vira al anaranjado y desprende calor. Se añaden por goteo 1,88 ml (30 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en tetrahidrofurano (10 ml). La solución vira al marrón pálido y se agita a 20°C durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2,30 g (96%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 (m, 2H), 1,71 (s, 6H).

15

20 b) 3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona

A una solución de 2,3 g (12 mmoles) de 2-metil-2-(3,4,5-trifluor-fenil)-propionitrilo en benceno (120 ml) se le añade lentamente a 50°C, en atmósfera de nitrógeno y con agitación 4,62 ml (14 mmoles) de una solución 2,8 M de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h y a continuación se enfría y se vierte sobre una solución acuosa de cloruro amónico al 10% (24 ml). Se separa la fase orgánica y se trata con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante se diluye con agua y se extrae dos veces con benceno. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9/1 de heptano/acetato de etilo, de este modo se obtienen 2,13 g (73%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 – 7,21 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

25

30

35 c) 1-cloro-3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h una solución de 108 mg (0,5 mmoles) de 3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona y 359 mg (1,0 mmoles) de dicloroyoduro de benciltrimetilamonio en una mezcla de dicloroetano (2,5 ml) y metanol (1,3 mmoles). Se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con una solución acuosa de bisulfito sódico al 5% (1,25 ml) enfriando con hielo. Se agita la mezcla durante 10 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente el cloruro de metileno, de este modo se obtienen 129 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6,93 – 6,87 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

40

45

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-tiazol-2-il}-amina

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una suspensión de 78,7 mg (0,3 mmoles) de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea y de 90,2 mg (0,36 mmoles) de 1-cloro-3-metil-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-butan-2-ona en etanol (3 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de 19/1 a 9/1 de cloruro de metileno/metanol, obteniéndose 95 mg (69 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 459,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

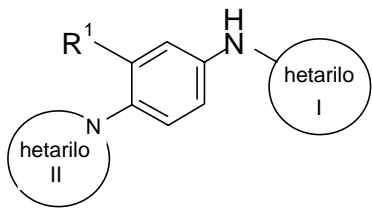
50

55

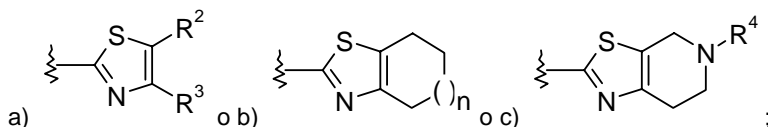
..-

REIVINDICACIONES

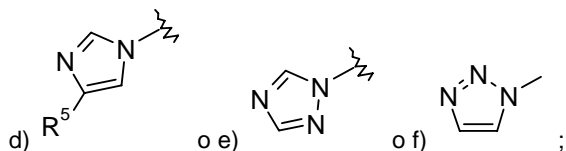
1. Un compuesto de la fórmula general



5 en la que
heterarilo I es



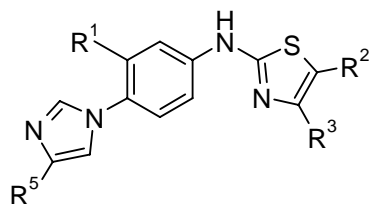
heterarilo II es



- 10 R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇ o ciano;
R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno,
alquilo C₁-C₇,
alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
CHO,
15 fenilo o -CRR¹-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano,
alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno o alcoxi C₁-C₇, o son
-C(O)O-alquilo C₁-C₇,
-CH₂-C(O)O-alquilo C₁-C₇,
20 -CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
-CH₂-C(O)NH-alquilo C₁-C₇,
-CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇,
-CHR-NH₂,
-CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
25 -CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-cicloalquilo,
-CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo C₁-C₇,
30 -CHR-NHC(O)-alquilo C₁-C₇,
-CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
-CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo C₁-C₇,
-CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-C₇,
35 -CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
-CHR-NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₇,
- CH₂-piperidin-1-ilo,
- CH₂-morfolinilo o
- (3,4-difluor-fenil)amida del ácido indol-2-carboxílico;
40 R/R' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo o hidroxilo;
R⁴ es hidrógeno,
-C(O)O-alquilo C₁-C₇,
-C(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
- C(O)-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
45 -C(O)-alquilo C₁-C₇,

- S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - S(O)₂-alquilo C₁-C₇,
 - S(O)₂-CH₂-fenilo,
 - bencilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CH₂-CH₂-fenilo,
 - C(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o
 - C(O)-CH₂-alcoxi C₁-C₇;
 - R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido por hidroxilo, o es alquilo C₁-C₇;
 - n es el número 0 ó 1;
- o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

2. Un compuesto de la fórmula I-A-1 contemplado en la reivindicación 1,



I-A-1

en la que

- R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇ o ciano;
 - R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, CHO,
 - fenilo o -CRR'-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno o alcoxi C₁-C₇, o son
 - C(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
 - CH₂-C(O)NH-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH₂,
 - CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-cicloalquilo,
 - CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NHC(O)-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
 - CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-piperidin-1-ilo,
 - CH₂-morfolinilo o
 - (3,4-difluor-fenil)amida del ácido indol-2-carboxílico;
 - R/R' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo o hidroxilo;
 - R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido por hidroxilo, o es alquilo C₁-C₇;
- o las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

3. Un compuesto de la fórmula I-A-1 abarcado por la reivindicación 2, en el que

- R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇ o ciano;
- R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, -CRR'-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno o alcoxi C₁-C₇, o son
- CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
- CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇, CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, o son

-CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
 -CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
 -CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-C₇, o son
 -CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, o son
 -CHR-NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₇;

R/R' en el que por lo menos uno de R/R' es diferente de hidrógeno, o son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo o hidroxilo;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. Un compuesto de la fórmula I-A-1 según la reivindicación 3, dicho compuesto es:

[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [5-(4-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 5-[5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzocitrilo,
 [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [4-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-[4-imidazol-1-il-3-metoxi-fenil]-amina,
 N-(4-fluor-fenil)-2-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-acetamida,
 ((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-carbamato de tert-butilo,
 2-(4-fluor-fenil)-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-acetamida,
 4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-benzamida,
 3,3,3-trifluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-propionamida,
 4-fluor-N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-bencenosulfonamida,
 N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-C-fenil-metanosulfonamida,
 N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-3-metil-butyl)-metanosulfonamida,
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxilato de etilo,
 N-((S)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-4-il}-2-fenil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida,
 {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-fenil-metanol,
 (4-cloro-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-tiazol-5-il}-metanol,
 {4-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-tiazol-2-il}-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-[1-metil-1-(3,4,5-trifluor-fenil)-etil]-tiazol-2-il}-amina.

5. Un compuesto de la fórmula I-A-1 según la reivindicación 2, en el que:

R¹ es hidrógeno o alcoxi C₁-C₇;

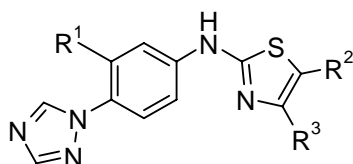
R²/R³ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₇ o bencilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, ciano, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno y R⁵ es alquilo C₁-C₇;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, por ejemplo:

6. Un compuesto de la fórmula I-A-1 según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

4-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4-metil-tiazol-5-ilmetil}-benzocitrilo,
 [5-(2-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [5-(4-tert-butyl-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metil-5-(3-trifluormetil-bencil)-tiazol-2-il]-amina,
 [5-(4-cloro-3-trifluormetil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-{4-metil-5-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-tiazol-2-il}-amina,
 [5-(3-cloro-4-metil-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 [5-(3,4-dicloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

7. Un compuesto de la fórmula I-A-2 abarcados dentro de la reivindicación 1,



I-A-2

en la que

R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇ o ciano;

R²/R³ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,

CHO,

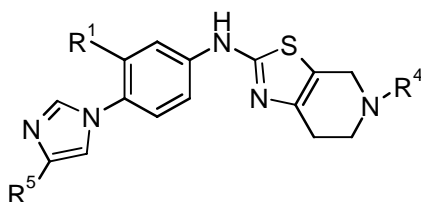
fenilo o -CRR¹-fenilo, dichos anillos fenilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógeno, ciano, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno o alcoxi C₁-C₇, o son

- 5 -CHR-fenilo,
 - C(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)-piperidin-1-ilo,
 - CH₂-C(O)NH-alquilo C₁-C₇,
 - CH₂-C(O)NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - 10 -CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH₂,
 - CHR-NH-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-(CH₂)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - 15 -CHR-NH-cicloalquilo,
 - CHR-NHC(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NHC(O)-CH₂O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NHC(O)-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NHC(O)O-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
 - CHR-NHC(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - 20 -CHR-NHCH₂CH₂O-alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH-S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-C₇,
 - CHR-NH-S(O)₂-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 - CHR-NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₇,
 - 25 - CH₂-piperidin-1-ilo o
 - CH₂-morfolinilo;
- R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo o hidroxilo;
o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

8. Un compuesto de la fórmula I-A-2 según la reivindicación 7, en el que
- 30 R¹ es hidrógeno o alcoxi C₁-C₇ y
R²/R³ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₇ o bencilo sustituido por halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula I-A-2 según la reivindicación 8, dicho compuesto es la [5-(3-cloro-bencil)-4-metil-tiazol-2-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina.
- 35

10. Un compuesto de la fórmula I-B-1 abarcado por la reivindicación 1



I-B-1

en la que

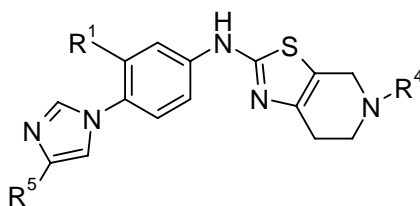
- 40 R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇ o ciano;
R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;
n es el número 0 ó 1;
o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

11. Un compuesto de la fórmula I-B-1 según la reivindicación 10, en el que R¹ es alcoxi C₁-C₇, R⁵ es alquilo C₁-C₇ y n es el número 0 ó 1.
- 45

12. Un compuesto de la fórmula I-B-1 según la reivindicación 11, dicho compuesto es:
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina o
(5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

50

13. Un compuesto de la fórmula I-C-1 abarcado por la reivindicación 1



I-C-1

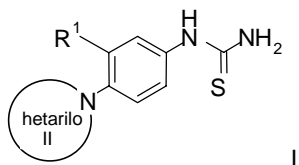
en la que

- 5 R¹ es alcoxi C₁-C₇;
 R⁴ es hidrógeno,
 -C(O)O-alquilo C₁-C₇,
 -C(O)-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -C(O)-alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno,
 10 -C(O)-alquilo C₁-C₇,
 -S(O)₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -S(O)₂-alquilo C₁-C₇,
 -S(O)₂-CH₂-fenilo,
 bencilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 -CH₂-CH₂-fenilo,
 15 -C(O)-CH₂-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o
 -C(O)-CH₂-alcoxi C₁-C₇;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

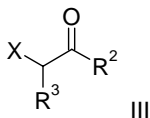
- 20 14. Un compuesto de la fórmula I-C-1 según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo,
 triclórhidrato de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]- (4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 (4-fluor-fenil)-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-metanona,
 3,3,3-trifluor-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-propan-1-ona,
 25 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona,
 [5-(4-fluor-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 (5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]- (5-fenilmetanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 [5-(4-fluor-bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina,
 30 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]- (5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina,
 2-(4-fluor-fenil)-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona o
 2-metoxi-1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il}-etanona.

- 35 15. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en las reivindicaciones 1-14, dicho proceso consiste en:
 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



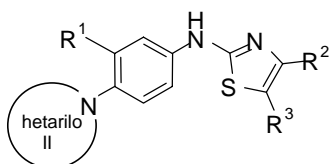
II

con un compuesto de la fórmula



III

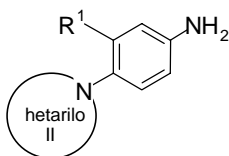
- 40 para obtener un compuesto de la fórmula



I-A

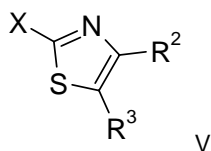
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables;

5 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



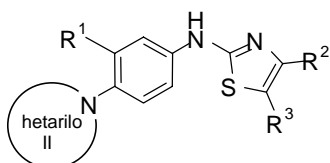
IV

con un compuesto de la fórmula



V

para obtener un compuesto de la fórmula



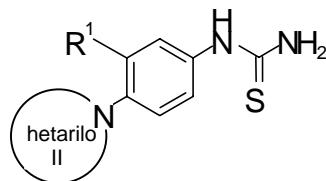
I-A

10

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

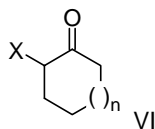
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



II

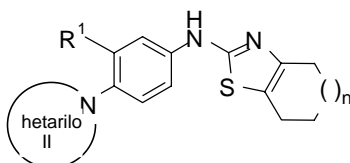
15

con un compuesto de la fórmula



VI

para obtener un compuesto de la fórmula

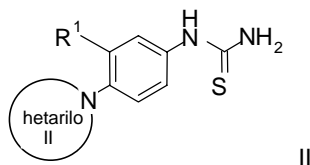


I-B

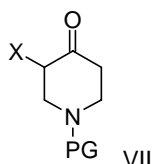
20

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

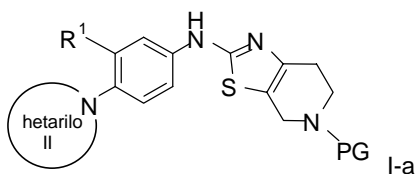
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



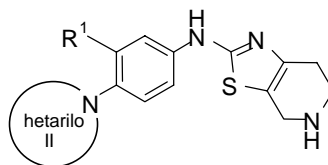
con un compuesto de la fórmula



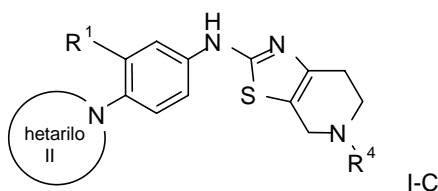
5 para obtener un compuesto de la fórmula



y desproteger un compuesto de la fórmula I-a y, si se desea, aminor, alquilar, acilar o sulfonilar un compuesto de la fórmula



10 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 16. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 17. Un medicamento según la reivindicación 17 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.

25 18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.