



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 141**

(51) Int. Cl.:
C07D 277/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06827425 .7**

(96) Fecha de presentación : **01.11.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1951695**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

(54) Título: **Procedimiento catalizado para hacer inhibidores heterocíclicos sustituidos en C-5 de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1.**

(30) Prioridad: **22.11.2005 US 738574 P**

(73) Titular/es: **Amgen Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2010

(72) Inventor/es: **Bunel, Emilio;**
Guram, Anil y
Liu, Qingyian

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2010

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 335 141 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento catalizado para hacer inhibidores heterocíclicos sustituidos en C-5 de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.

Esta solicitud de utilidad de EE.UU. ordinaria reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 60/738.574, que se presentó el 22 de noviembre de 2005, y que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

La presente invención se refiere en general a una nueva metodología sintética orgánica y a su aplicación para proporcionar compuestos que son útiles como inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.

La hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) regula la ocupación y activación de receptores de hormonas esteroideas convirtiendo las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., *Eur. J. Biochem.* 2001, 268:4113-4125.

Existen numerosas clases de HSD. Las 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa en el hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, y es una diana potencial para la terapia dirigida a numerosos trastornos que se pueden mejorar por la reducción de la acción glucocorticoide, tales como la diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, y col., *Endocrinology*, 2001, 142:1371-1376.

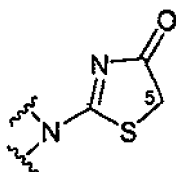
Las diferentes isozimas de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD) se unen a receptores de andrógenos o receptores de estrógenos y catalizan la interconversión de diferentes hormonas sexuales incluyendo estradiol/estrón y testosterona/androstenediona. Hasta la fecha, se han identificado 6 isozimas en seres humanos y se expresan en diferentes tejidos humanos incluyendo el tejido endometrial, tejido de mama, tejido de colon y en los testículos. La 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (17 β -HSD2) se expresa en el endometrio humano y se ha descrito que su actividad está ligada al cáncer de cuello de útero. Kitawaki y col., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2000, 85:1371-3292-3296. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (17 β -HSD3) se expresa en los testículos y su modulación puede ser útil en el tratamiento de trastornos relacionados con los andrógenos.

Los andrógenos y los estrógenos son activos en sus configuraciones 17 β -hidroxi, mientras que sus derivados 17-ceto no se unen a los receptores de andrógenos y estrógenos y por lo tanto son inactivos. La conversión entre las formas activa e inactiva (estradiol/estrón y testosterona/androstenediona) de las hormonas sexuales, es catalizada por miembros de la familia de 17 β -HSD. La 17 β -HSD1 cataliza la formación de estradiol en el tejido de mama, lo cual es importante para el crecimiento de tumores malignos. Labrie y col., *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991, 78:C113-C118. Se ha sugerido una función similar para la 17 β -HSD4 en el cáncer de colon. English y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:2080-2085. La 17 β -HSD3 se expresa casi exclusivamente en los testículos y convierte la androstenediona en testosterona. La deficiencia de esta enzima durante el desarrollo fetal conduce al pseudohermafroditismo masculino. Geissler y col., *Nat. Genet.* 1994, 7:34-39. Tanto la 17 β -HSD3 como diferentes isozimas de la 3 α -HSD están implicadas en complejas rutas metabólicas que conducen a cambios de andrógenos entre las formas inactiva y activa. Penning y col., *Biochem. J.* 2000, 351:67-77. Por lo tanto, la modulación de algunas HSD puede tener potenciales efectos beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos y estrógenos.

Las 20-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (20 α -HSD) catalizan la interconversión de progestinas (tal como entre la progesterona y la 20 α -hidroxi progesterona). Otros sustratos para la 20 α -HSD incluyen la 17 α -hidroxipregnenolona o 17 α -hidroxiprogesterona, que conducen a 20 α -OH esteroides. Se han identificado algunas isoformas de la 20 α -HSD y las 20 α -HSD se expresan en diferentes tejidos, incluyendo la placenta, ovarios, testículos y glándulas suprarrenales. Peltoketo, y col., *J. Mol. Endocrinol.* 1999, 23:1-11.

Las 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 α -HSD) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenediona y por lo tanto, tienen una función importante en el metabolismo de andrógenos. Ge y col., *Biology of Reproduction* 1999, 60:855-860.

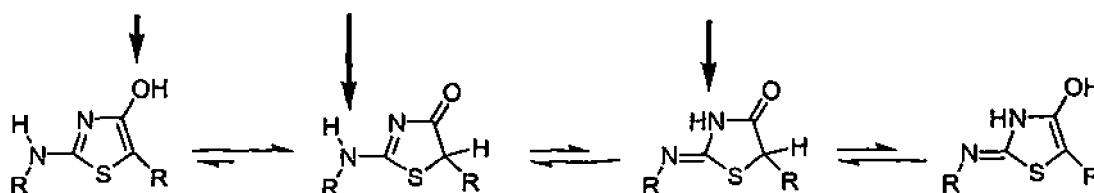
Los inhibidores de la 11 β -HSD1 y en particular las 2-amino-tiazolinonas sustituidas en C5, mostradas a continuación, se han ligado al tratamiento de una variedad de enfermedades.



Las enfermedades incluyen, por ejemplo, diabetes, obesidad y factores de riesgo cardiovascular relacionados, enfermedades cognitivas tales como demencia, trastornos de inmunomodulación, glaucoma y enfermedades inflamatorias. Véase la solicitud de patente de EE.UU. n° 11/135.662, presentada el 24 de mayo, 2005.

Un subconjunto de dichos inhibidores se caracteriza por sustituyentes en C-5 insaturados, tales como grupos arilo, que se pueden introducir, en principio, mediante síntesis tradicionales y largas, en las 2-aminotiazolinonas originales. La diversidad de sustratos arilo disponibles, en particular para la arilación en C-5, podría suponer una biblioteca disponible de 2-amino-tiazolinonas sustituidas con arilo en C-5. Sin embargo, la metodología sintética existente para instalar el sustituyente arilo, dificulta los estudios de relación de estructura-actividad (SAR) eficaces, haciendo así, que los procedimientos existentes no sean prácticos en el descubrimiento de inhibidores de 11 β -HSD1.

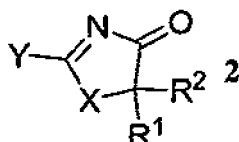
La α -arilación catalizada por metales de compuestos carbonílicos en general sugiere una ruta más directa y potencialmente más eficaz hacia las 2-aminotiazolinonas C5-ariladas. Véase, Lee y col., *J. Am. Chem. Soc.* (2001) 123, 8410-8411; T. Hamada y col., *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 1261-1268; M. Kawatsura y col., *J. Am. Chem. Soc.* (1999) 121, 1473-1478; y S. R. Stauffer y col., *J. Am. Chem. Soc.* (2001), 123, 4641-4642. Sin embargo, la arilación de heterociclos está relativamente inexplorada, y en particular la estructura de la 2-aminotiazolinona tiene problemas de regioespecificidad debido a la presencia de múltiples sitios de reacción candidatos además de la posición C-5 deseada.



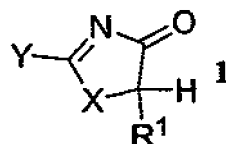
Por lo tanto, es necesario un procedimiento eficaz y relativamente corto para obtener regioselectivamente, y en particular para arilar, una 2-aminotiazolinona en la posición C-5.

Resumen de la invención

La presente invención satisface esta necesidad y otras proporcionando un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 2, o un tautómero, estereoisómero, solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:



con un compuesto de fórmula R²LG en presencia de una base y un catalizador que comprende un metal de transición o ion del mismo. Variables:

X se selecciona del grupo que consiste en S, O, NR, y CRR';

Y se selecciona del grupo que consiste en NRR', OR, C(R)₂R', y SR;

LG es un grupo saliente;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo(C₁-C₆) y aril-alquilo(C₁-C₆);

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆), NRR', OR, SR; y

R² se selecciona de alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), heteroarilo y arilo.

Cada uno de R, R', R¹ y R², independientemente entre si, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, aril-alquilo(C₁-C₄), heteroaril-alquilo(C₁-C₄), halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^b, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -C(O)N(R^a)₂, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)₂ y -NR^aC(O)R^b.

Los sustituyentes R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un miembro no sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo(C₁-C₆) y aril-alquilo(C₁-C₆).

Descripción detallada

Definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos tienen los siguientes significados:

El término “alquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) significa que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a lo largo del presente documento.

El término “alquenido” como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos de un grupo alquenido (C_2-C_8) incluyen, pero no se limitan a etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno. Un grupo alquenido puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de un grupo alquinilo (C_2 - C_8) incluyen, pero no se limitan a acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo divalente (p. ej., un grupo alquilo unido a otros dos restos, normalmente como un grupo conector. Los ejemplos de un alquileno (C₁-C₇) incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquileno puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo alqueno divalente (p. ej., un grupo alqueno unido a otros dos restos, normalmente como un grupo conector). Los ejemplos de un alquenileno (C₁-C₇) incluyen -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, así como versiones ramificadas e isómeros estructurales de los mismo. Un grupo alquenileno puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “alcoxi” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₆) incluyen -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-*sec*-butilo, -O-*terc*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

El término “aminoalquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (normalmente de 1 a 6 átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ están sustituidos por una amina de fórmula -N(R^a)₂, en la que cada caso de R^a es independientemente -H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

El término “arilo” como se usa en el presente documento se refiere a un sistema anular hidrocarburo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 6 a 14 miembros. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

5

El término “cicloalquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular hidrocarburo saturado o insaturado, no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3 a 14 miembros. En esta clase se incluyen grupos cicloalquilo que están condensados a un anillo de benceno. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

10
15

El término “halógeno” como se usa en el presente documento, se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

20

El término “halogenoalquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ están sustituidos por un átomo de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos halogenoalquilo incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

25

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o combinado con otro término, significa, salvo que se indique lo contrario, un alquilo de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones del mismo, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, y -CH₂-CH=N-OCH₃. Pueden ser consecutivos hasta 2 heteroátomos, tal como, por ejemplo -CH₂-NH-OCH₃. Cuando se usa un sufijo tal como (C₂-C₈) para referirse a un grupo heteroalquilo, el número de átomos de carbono (2 a 8 en este ejemplo) significa que incluye también los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₂ significa que incluye, por ejemplo, -CH₂OH (un átomo de carbono y un heteroátomo sustituyendo a un átomo de carbono) y -CH₂SH.

30
35

Para ilustrar mejor la definición de un grupo heteroalquilo, cuando el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo es un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C₂-C₅) significa que incluye, por ejemplo -CH₂-O-CH₃ (un grupo oxialquilo C₃ con dos átomos de carbono y un átomo de oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono), -CH₂-CH₂CH₂-CH₂OH, y similares.

40

El término “heteroalquilenilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ilustra con -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquilenilo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Además también, para los grupos conectores alquilenilo y heteroalquilenilo, no está implicada la orientación del grupo conector.

45

El término “heteroarilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros, y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Son heteroarilos representativos triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

50
55

Como se usa en el presente documento, el término “heteroátomo” se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

60

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” se refiere a sistemas anulares de 3 a 14 miembros, que son saturados, insaturados o aromáticos, y que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos pueden abarcar un heterociclo o heteroarilo condensado con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido por cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido antes. Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirininilo, diaziridinilo, diazirininilo, oxaziridinilo, azetidininilo, azetidininilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirro-

65

lilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “heterocicloalquilo” por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, salvo que se indique lo contrario, versiones cíclicas de “heteroalquilo”. Además, un heteroátomo puede ocupar la posición por la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

El término “hidroxialquilo” como se usa en le presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se sustituyen por un grupo -OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂-CH₂CH₂-CH₂OH, -CH₂-CH₂CH₂-CH₂CH₂OH, -CH₂-CH₂CH₂-CH₂CH₂-CH₂OH, y versiones ramificadas de los mismos.

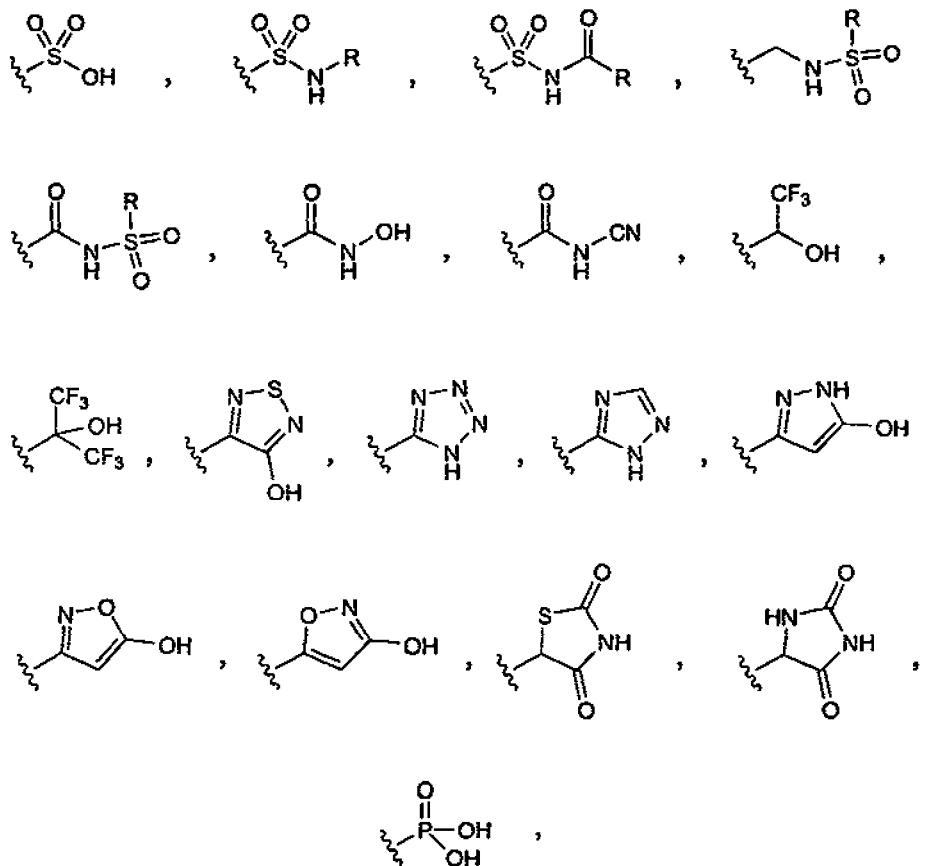
Los sustituyentes para los grupos a los que se ha denominado alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alquilenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenilo y heterocicloalquilenilo, se pueden seleccionar de una variedad de grupos que incluyen: -OR^a, =O, =NR^a, =N-OR^a, -NR^aR^a, -SR^a, -halógeno, -SiR^aR^aR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -NR^aSO₂NR^aR^a, -NR^aCO₂R^a, -NHC(NH₂)=NH, -NR^aC(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^a, -NR^aSO₂R^a, -CN y -NO₂, en un número que está en el intervalo de 0 a 3, siendo un ejemplo los grupos que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes. R^a, R^a y R^a cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halógeno, alquilo no sustituido, alcoxi no sustituido, tioalcoxi no sustituido y aril-alquilo (C₁-C₄) no sustituido. Cuando R^a y R^a están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR^aR^a se entiende que incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de 0 a 3 sustituyentes, siendo ilustrativos de la presente invención aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes. Un radical alquilo o heteroalquilo puede no estar sustituido o estar monosustituido. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término “alquilo” significa que incluye grupo tales como trihalogenoalquilo (p. ej., -CF₃ y -CH₂CF₃).

Los sustituyentes ilustrativos para los radicales alquilo y heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a -OR^a, =O, -NR^aR^a, -SR^a, -halógeno, -SiR^aR^aR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aCO₂R^a, -NR^aSO₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^a, -NR^aSO₂R^a, -CN y -NO₂, en los que R^a, R^a y R^a son como se han definido antes. Los sustituyentes típicos se pueden seleccionar de: -OR^a, =O, -NR^aR^a, -halógeno, -OC(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aCO₂R^a, -NR^aSO₂NR^aR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^a, -NR^aSO₂R^a, -CN y -NO₂.

Igualmente, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR^a, -OC(O)R^a, -NR^aR^a, -SR^a, -R^a, -CN, -NO₂, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aCO₂R^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -NR^aSO₂NR^aR^a, -NHC(NH₂)=NH, -NR^aC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^a, -NR^aSO₂R^a, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número en el intervalo de 0 al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y en los que R^a, R^a y R^a se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) no sustituido y ariloxi-alquilo (C₁-C₄) no sustituido. Normalmente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá de 0 a 3 sustituyentes, siendo ilustrativos en la presente invención aquellos grupos que tienen 2 o menos sustituyentes. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido o estará monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes en un anillo de arilo o heteroarilo en un grupo arilo o heteroarilo como se describe a lo largo de la presente invención, se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, 2 de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en el que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR^a- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado, puede sustituirse opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR^a-. El sustituyente R^a en -NR^a- y -S(O)₂NR^a- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido.

Debe entenderse que el sustituyente $-CO_2H$, como se usa en el presente documento, puede sustituirse opcionalmente por sustituciones bioisostéricas, tales como:



y similares. Véase, p. ej., *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: New York, 1996; pág. 203.

El compuesto de fórmula 2 también puede existir en diferentes formas isómeras, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, y además de existir en diferentes formas tautómeras, en particular las que difieren en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término “isómero” se pretende que abarque todas las formas isómeras de un compuesto de fórmula 2, incluyendo formas tautómeras del compuesto.

Algunos compuestos de fórmula 2 pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantiómeras o diastereoisómeras. Un compuesto puede existir en la forma de un isómero óptico o un diastereoisómero. Por consiguiente, la invención abarca compuestos de fórmula 2 en las formas de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas.

Como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” significa un estereoisómero de un compuesto que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene 2 centros quirales carecerá sustancialmente de otros diastereoisómeros del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoisoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Debe indicarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado para esa estructura, manda la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con negrilla, cuña o líneas de trazos, se interpretará que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Como se usa en el presente documento, el término “solvato” es una forma de un compuesto de fórmula 2, en el que moléculas de disolvente se combinan en una relación definida como parte integral de la estructura cristalina del compuesto.

Dependiendo de su estructura, la frase “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a una sal de ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de fórmula 2. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales alcalino-térricas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camilsato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina-amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietioduro y valerato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Procedimiento de preparación

En una realización de la invención, Y es NRR', en el que R y R' son como se han definido antes. Una realización de ejemplo es cuando R es H.

El experto en la técnica reconocerá que está representados diferentes heterociclos mediante las fórmulas 1 y 2. En una realización X es S. En otra realización X es O. En otra realización más, X es NR'. En otra realización más, X es CRR'.

En otra realización, R² es un grupo heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido como se ha definido en lo que antecede. Por lo tanto, en una realización, R² es un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los grupos arilo de ejemplo se definen como antes, tal como, por ejemplo, fenilo.

La pareja de acoplamiento R²LG contiene un grupo lábil LG. Los grupos lábiles adecuados son conocidos para los expertos en la técnica. Por lo tanto, en una realización, LG se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I, -OS(O)₂CF₃ (triflato), y -OS(O)₂(4-CH₃-fenilo) (tosilato).

En otra realización más, X es S, Y es NRR', y R² es fenilo opcionalmente sustituido.

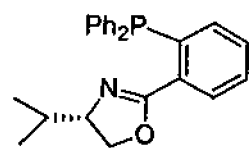
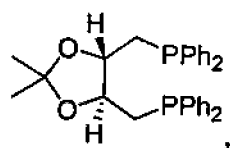
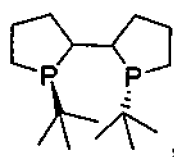
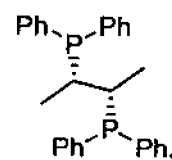
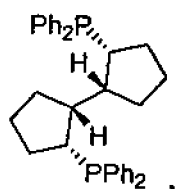
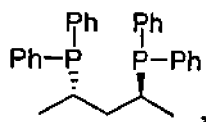
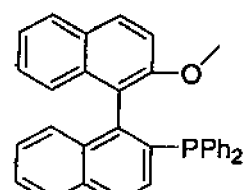
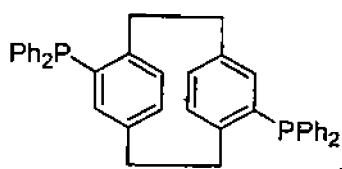
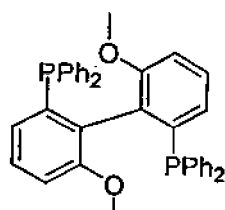
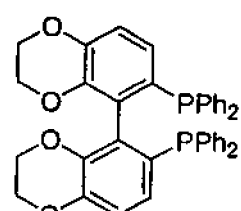
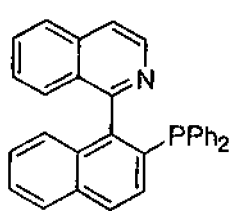
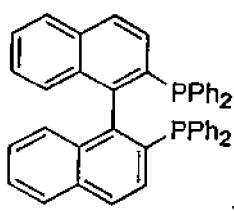
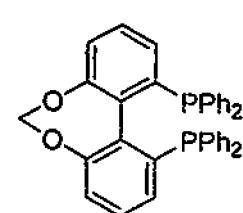
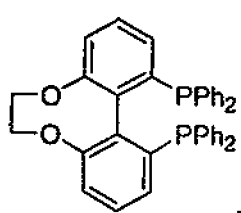
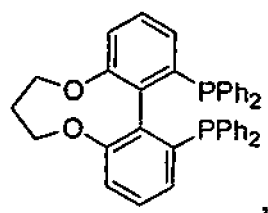
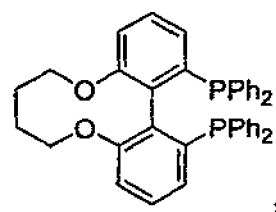
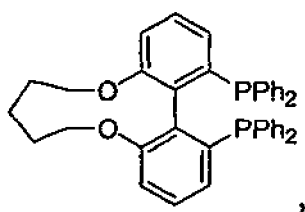
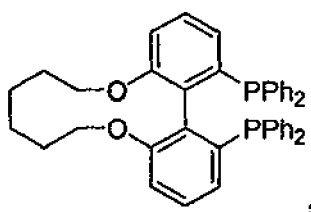
Se han descrito muchos complejos de metales de transición que pueden catalizar la arilación directa de una variedad de sustratos, aunque, como se ha descrito antes, dichos sustratos en general no incluyen heterociclos. Por lo tanto, el experto en la técnica apreciará que hay una selección diversa de parejas de metal-ligando disponible para la práctica de la invención, y la elección estará guiada por el deseo de optimizar rendimientos y/o enantioselectividad, cuando sea aplicable. Un catalizador generalmente útil, de acuerdo con una realización de la invención, comprende un metal de transición o un ion del mismo, en el que el metal se selecciona del grupo que consiste en Co, Rh, Ir, Pd, Ni, Cu.

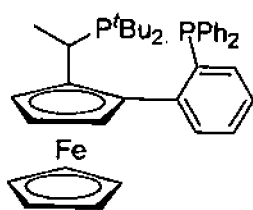
En otra realización, el metal es Pd. Así pues, por ejemplo, el catalizador puede comprender un ion Pd²⁺, es decir, Pd en su estado de oxidación formal 2+. En este contexto, el catalizador se puede generar *in situ*, combinando una fuente conveniente de Pd⁰ opcionalmente con uno o más ligandos como se describe a continuación.

Otra realización, proporciona el catalizador que comprende al menos un ligando seleccionado del grupo que consiste en fosfinas, aminas, carbinos, éteres y combinaciones de los mismos. En una realización, el ligando es monodentado, y por lo tanto normalmente se prescribe más de un ligando monodentado para usar en el procedimiento. Los ligandos pueden ser todos de un tipo, o pueden ser mixtos. Por ejemplo, el catalizador puede comprender solo ligandos fosfina, o alternativamente puede comprender ligandos fosfina y amina. Una realización proporciona el catalizador que comprende al menos un ligando fosfina. Se contemplan todas estas combinaciones.

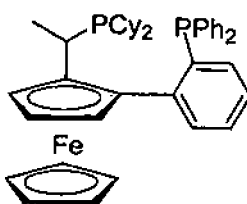
En una realización, el ligando es multidentado. De acuerdo con la definición normal en la técnica, “multidentado” se refiere a un ligando que se coordina al metal de transición o su ion por dos o más átomos. Así por ejemplo, el ligando puede ser bidentado o tridentado. Por lo tanto, en otra realización, el ligando es bidentado. Un ligando bidentado de ejemplo es una fosfina que se coordina al metal o ion por 2 átomos de fósforo. Otros ejemplos de ligandos bidentados comprenden, por ejemplo, varias parejas de átomos donadores de fósforo, azufre, nitrógeno y oxígeno.

Los ejemplos específicos de ligandos que se pueden usar en el procedimiento de la invención, incluyen, pero no se limitan a:

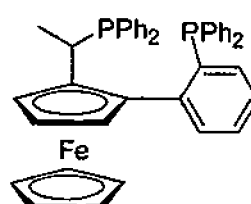




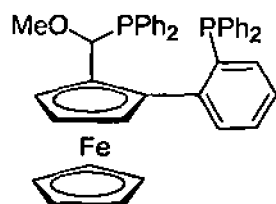
,



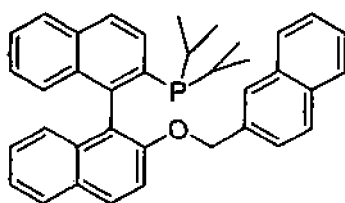
,



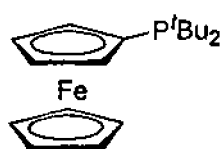
,



,



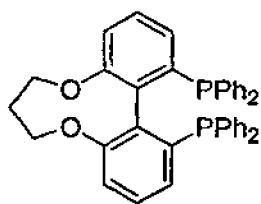
,



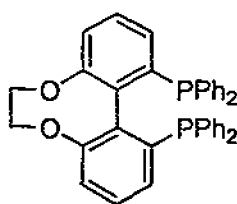
,

P'Bu₃, y estereoisómeros de los mismos.

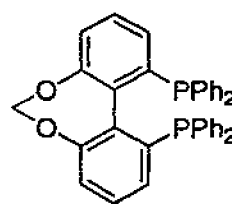
En otra realización, el ligando se selecciona de ligandos bidentados, que incluyen, pero no se limitan a:



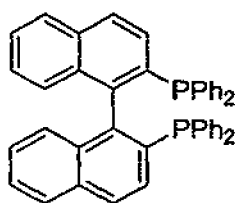
,



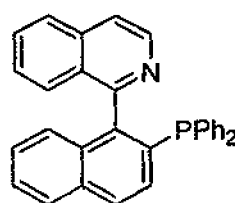
,



,



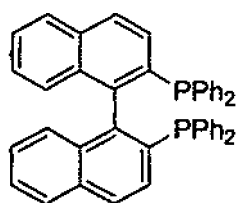
,



,

y estereoisómeros de los mismos.

En otra realización, el ligando es:



,

Muchos de los ligandos descritos en el presente documento, pueden existir, o solo existen en determinadas formas isómeras. Por ejemplo, algunos ligandos tienen uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en formas estereoquímicamente puras o mezcladas. Otros ligandos, mientras no están unidos no tienen centros quirales, pero

ES 2 335 141 T3

adoptan conformaciones fijas una vez coordinados a un metal o ion, y por lo tanto los ligandos pueden imponer una conformación estereoquímica al catalizador. La invención contempla expresamente todas estas posibilidades. Por lo tanto, en una realización, el catalizador es quiral.

El procedimiento también contempla, en otra realización, la preparación de un compuesto de fórmula 2, en la que R^1 es diferente de R^2 . Por lo tanto, el carbono (C5) al que están unidos R^1 y R^2 puede ser quiral. El uso de un catalizador quiral como se ha descrito antes, permitirá preparar un compuesto de fórmula 2, que presenta un exceso enantiomérico debido a la adición estereoselectiva de R^2 a C5. La expresión “exceso enantiomérico” está bien definida en la técnica como el valor absoluto de la diferencia entre las cantidades de los dos enantiómeros expresadas en porcentaje. Por lo tanto, por ejemplo, el exceso enantiomérico se puede seleccionar de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%. En una realización, el exceso enantiomérico es al menos 40%. En otra realización, el exceso enantiomérico es al menos 60%. En otra realización más, el exceso enantiomérico es al menos 80%. En otra realización, el exceso enantiomérico es al menos 90%. En otra realización más, el exceso enantiomérico es al menos 95%.

Algunos compuestos de fórmula 2, además de presentar quiralidad en C5, pueden contener uno o más centros estereoquímicos, y por lo tanto proporcionan la presencia de diastereoisómeros. La invención contempla la preparación de todos dichos isómeros estereoquímicos de un compuesto de fórmula 2.

Si es necesario, se puede lograr purificación y separación adicional de los enantiómeros y diastereoisómeros por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica. Así por ejemplo, la separación de enantiómeros de un compuesto de fórmula 2 se puede lograr usando HPLC quiral y técnicas cromatográficas relacionadas. Se pueden separar de forma similar los diastereoisómeros. Sin embargo, en algunos casos, los diastereoisómeros pueden separarse simplemente por técnicas físicas, tales como, por ejemplo, por precipitación controlada o cristalización.

El procedimiento de la invención, cuando se lleva a cabo como se prescribe en el presente documento, se puede realizar de forma conveniente a temperaturas que son habitualmente accesibles en la técnica. En una realización, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 110°C. En otra realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C. En otra realización más, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 95°C.

Como se ha descrito en general antes, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base. La base puede ser cualquier compuesto orgánico o inorgánico conveniente. Normalmente, la base no es nucleófila. Por lo tanto, en una realización, la base se selecciona de carbonatos, fosfatos, alcóxidos y sales de disilazanos. En otra realización, la base es una sal de disilazano. Un disilazano ilustrativo es el hexametildisilazano $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$. Por lo tanto, ejemplos específicos de sales de disilazanos incluyen, pero no se limitan a hexametildisilazano de litio y hexametildisilazano de sodio.

Las cantidades relativas de un compuesto de fórmula 1, compuesto $R^2\text{LG}$, catalizador y base se pueden ajustar de forma conveniente dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza exacta de los reactivos y las condiciones de reacción. Normalmente, las relaciones de $R^2\text{LG}$:compuesto 1 y base:compuesto 1 son mayores o iguales a aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5 ó 3.

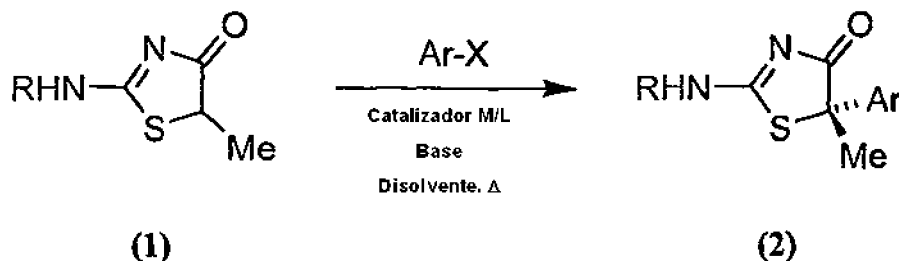
La cantidad de catalizador puede estar en una realización, en el intervalo de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40% basado en la cantidad del compuesto de fórmula 1. En otra realización, la cantidad puede estar en el intervalo de aproximadamente 1% en moles a aproximadamente 20% en moles. En otra realización, la cantidad puede estar en el intervalo de aproximadamente 3% en moles a aproximadamente 15% en moles. En otra realización más, la cantidad puede estar en el intervalo de aproximadamente 5% en moles a aproximadamente 10% en moles. Una cantidad ilustradora de catalizador es aproximadamente 10%.

El procedimiento de la invención, cuando se lleva a cabo como se describe en el presente documento, se puede completar sustancialmente después de varios minutos a después de varias horas, dependiendo de la naturaleza y la cantidad de reaccionantes y temperatura de reacción, por ejemplo. La determinación de cuando la reacción se ha completado sustancialmente se puede evaluar convenientemente por técnicas habituales conocidas en la materia, tales como, por ejemplo, HPLC, LCMS, TLS y RMN de ^1H .

La presente invención no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos, que se pretende que sean ilustraciones de algunos aspectos de la invención, ni tampoco está limitada la invención por ninguna realización que sea funcionalmente equivalente dentro del alcance de esta invención. De hecho, diferentes modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica, y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para este fin, debe indicarse que pueden omitirse uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo de las estructuras representadas, de acuerdo con la notación abreviada aceptada de dichos compuestos orgánicos, y un experto en química orgánica apreciará fácilmente su presencia.

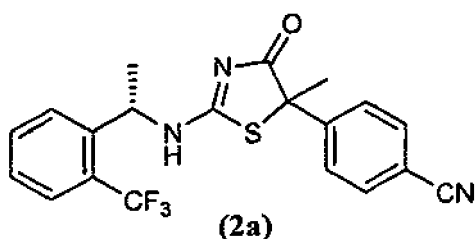
Procedimientos catalizados de aminotiazolinonas ariladas en C-5

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la invención como se representa en general en el siguiente esquema:



Ejemplo 1

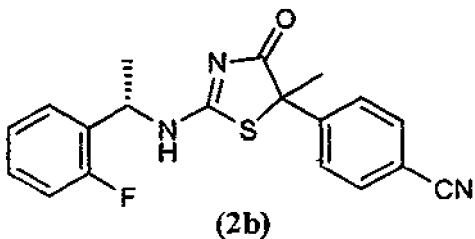
Síntesis de 4-(5-metil-4-oxo-2-((S)-1-(2-(trifluorometil)-fenil)etilamino)-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (2a)



A una mezcla de 5-metil-2-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona (0,2000 g, 0,662 mmol), 4-bromobenzonitrilo (0,301 g, 1,65 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0303 g, 0,0331 mmol), (S)-2-(difenilfosfino)-1-(2-(difenilfosfino)-naftalen-1-il)naftaleno (0,0618 g, 0,0992 mmol), y $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (0,277 g, 1,65 mmol) se añadió tolueno (8 ml) en una caja de guantes. La mezcla se calentó gradualmente a 95°C y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl (5 ml), y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano al 22% para separar las impurezas, y después acetato de etilo/hexano al 36% para obtener el producto en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI, ion pos.) m/z : 404 (M+1), 402 (M-1). RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 1,71-1,78 (m, 3H), 1,98-2,09 (m, 3H), 5,05 (q, J = 8 Hz, 1H), 7,39-7,68 (m, 7H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H). % ed (por RMN ^1H): 48%.

Ejemplo 2

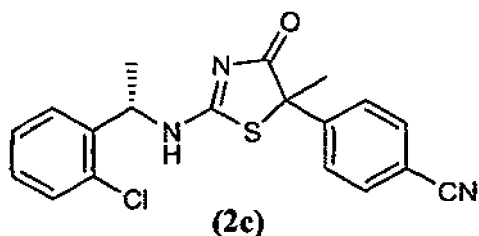
Síntesis de 4-(2-((S)-1-(2-fluorofenil)etilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (2b)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(2-fluorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 4-bromobenzonitrilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ESI, ion pos.) m/z : 354 (M+1).

Ejemplo 3

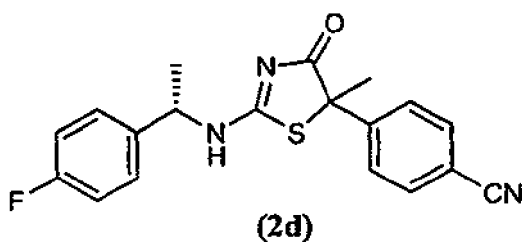
Síntesis de 4-(2-((S)-1-(2-clorofenil)etilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (2c)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(2-clorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 4-bromobenzonitrilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ESI, ion pos.) m/z : 370 (M+1).

Ejemplo 4

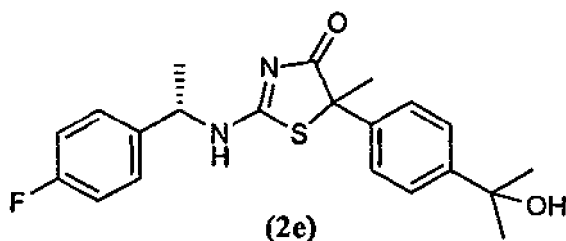
Síntesis de 4-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (2d)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 4-bromobenzonitrilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ESI, ion pos.) m/z : 354 (M+1).

Ejemplo 4

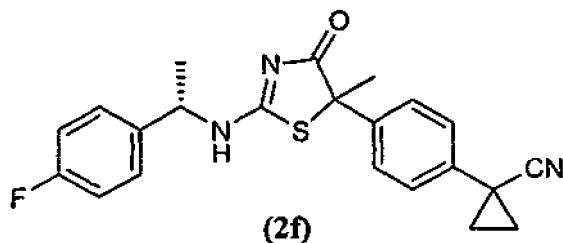
Síntesis de 2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-5-(4-(2-hidroxiprop-2-il)fenil)-5-metiltiazol-4(5H)-ona (2e)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 2-(4-bromofenil)propan-2-ol usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. Se usaron 4,0 equivalentes de $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$. MS (ESI, ion pos.) m/z : 387 (M+1).

Ejemplo 6

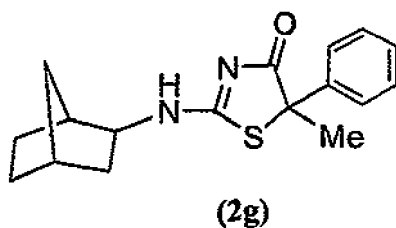
Síntesis de 1-(4-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (2f)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 1-(4-bromofenil)-ciclopropanocarbonitrilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ion ESI, pos.) m/z : 394 (M+1).

Ejemplo 7

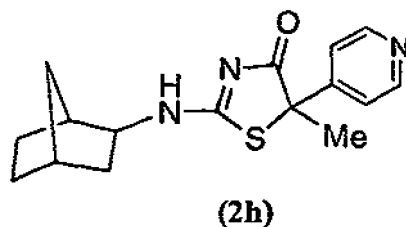
Síntesis de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metil-5-feniltiazol-4(5H)-ona (2g)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metiltiazol-4(5H)-ona con bromobenceno usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ESI, pos. ion) m/z : 301 (M+1). % ed (LC quiral): 10%.

Ejemplo 8

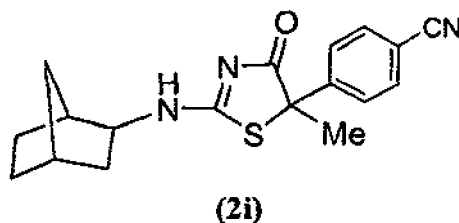
Síntesis de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metil-5-(piridin-4-il)tiazol-4(5H)-ona (2h)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metiltiazol-4(5H)-ona con bromopiridina usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. Se usaron 4,0 equivalentes de $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$. MS (ESI, ion pos.) m/z : 302 (M+1). % ed (LC quiral): 20%.

Ejemplo 9

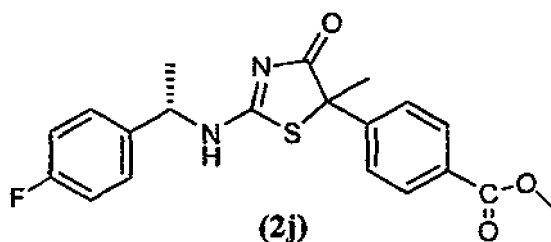
Síntesis de 4-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (2i)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-metiltiazol-4(5H)-ona con 4-bromobenzonitrilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. MS (ESI, ion pos.) m/z : 326 (M+1).

Ejemplo 10

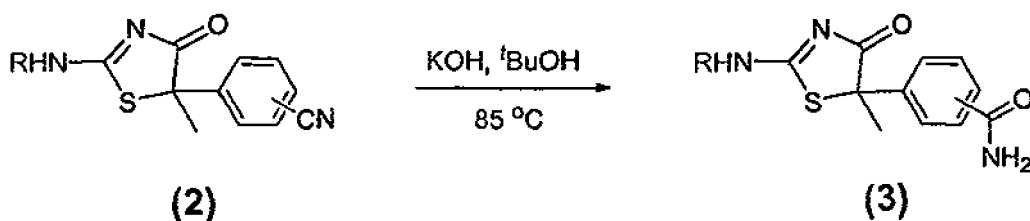
Síntesis de 4-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzoato de metilo (2j)



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción de 5-metil-2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)tiazol-4(5H)-ona con 4-bromobenzoato de metilo usando el procedimiento descrito para el compuesto 2a. Se usaron 2,0 equivalentes de $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ o $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ con una temperatura de reacción de 50°C. MS (ESI, ion pos.) m/z : 387 (M+1).

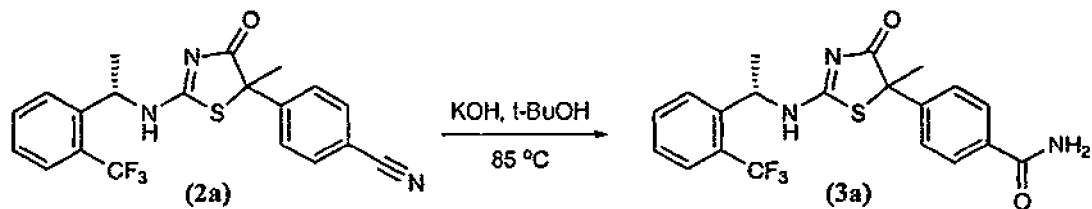
Síntesis de compuestos adicionales farmacéuticamente activos

Los siguientes ejemplos ilustran transformaciones de compuestos farmacéuticamente activos (2) descritos antes, en compuestos adicionales (3), que pueden inhibir la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, de acuerdo con el siguiente esquema general:



Ejemplo 11

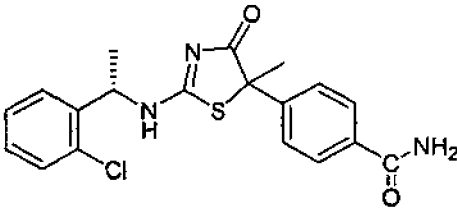
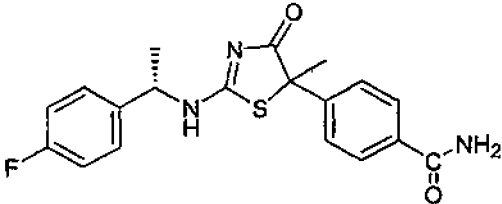
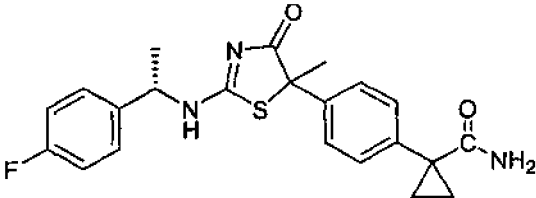
Síntesis de 4-(5-metil-4-oxo-2-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etilamino)-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzamida (3a)



Una mezcla agitada de 4-(5-metil-4-oxo-2-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etilamino)-4,5-dihidrotiazol-5-il)benzonitrilo (0,080 g, 0,20 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, e hidróxido potásico (0,14 g, 2,6 mmol) y t-BuOH (2 mL) se calentó gradualmente a 85°C. Después de 1 h, se añadió HCl 2 N a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó 7-8. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ 3 veces (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa: MeOH-CH₂Cl₂ al 10%. El producto (3a) se obtuvo en forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion pos.) *m/z*: 422 (M+1), 420 (M-1). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,73-1,77 (m, 3H), 1,98, 2,08 (s, 3H), 5,04 (q, J = 8 Hz, 1H), 6,17-6,39 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,52-7,75 (m, 4H), 7,80-7,86 (m, 2H).

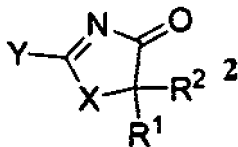
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, se prepararon los compuestos adicionales 3b-3f a partir de los compuestos 2b-2f como se muestra en la siguiente tabla:

Compuesto producto nº	Estructura del componente final	Compuesto reaccionante nº
3b		2b
3c		2c

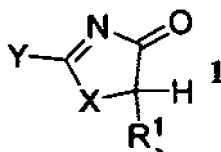
Compuesto producto nº	Estructura del componente final	Compuesto reaccionante nº
3d		2d
3e		2e
3f		2f

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 2, o un tautómero, estereoisómero, solvato o sal del mismo, farmacéuticamente aceptable:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:



con un compuesto de fórmula R^2LG en presencia de una base y un catalizador que comprende un metal de transición o ion del mismo, en las que

X se selecciona del grupo que consiste en S, O, NR, y CRR';

Y se selecciona del grupo que consiste en NRR', OR, C(R)₂R', y SR;

LG es un grupo saliente;

R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo(C₁-C₆) y aril-alquilo(C₁-C₆);

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo(C₁-C₆), NRR', OR, SR; y

R² se selecciona de alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), heteroarilo y arilo;

y en los que

cada uno de R, R', R¹ y R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, aril-alquilo(C₁-C₄), heteroaril-alquilo(C₁-C₄), halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^b, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -C(O)N(R^a)₂, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂N(R^a)₂, -N(R^a)₂ y -NR^aC(O)R^b;

en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un miembro no sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo(C₁-C₆) y aril-alquilo(C₁-C₆).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es NRR'; o

en el que X es S; o

en el que R² es heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido; o

en el que LG se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I, -OS(O)₂CF₃ y -S(O)₂(4-CH₃-fenilo).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es H; o

en el que R² es arilo opcionalmente sustituido; o

en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X es S;

Y es NRR'; y

R² es fenilo opcionalmente sustituido.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador comprende un metal de transición seleccionado del grupo que consiste en Co, Rh, Ir, Pd, Ni, Cu e iones de los mismos; o

en el que el metal de transición es Pd o un ion del mismo.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal de transición comprende además, al menos un ligando seleccionado del grupo que consiste en fosfinas, aminas, carbinos, éteres y combinaciones de los mismos; o

en el que el catalizador comprende al menos un ligando fosfina; o

en el que el catalizador comprende más de un ligando fosfina.

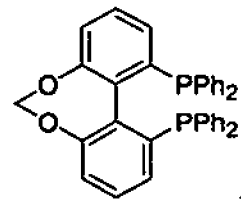
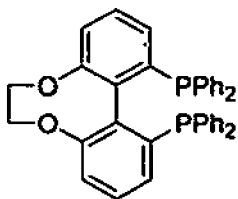
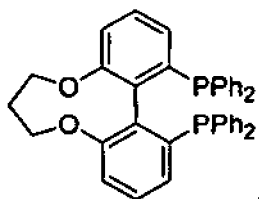
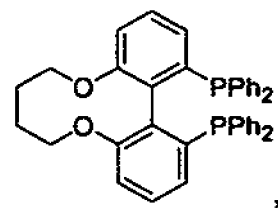
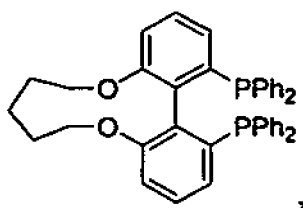
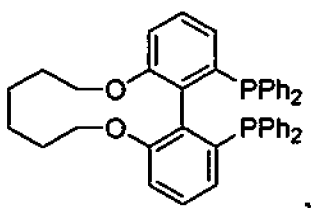
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ligando es multidentado; o

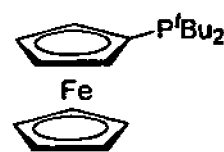
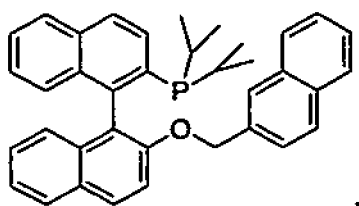
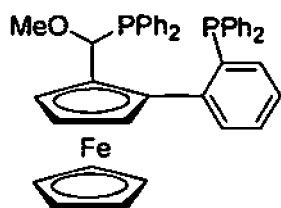
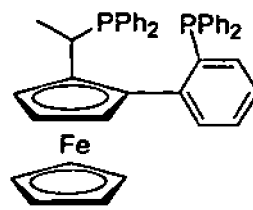
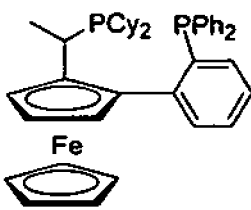
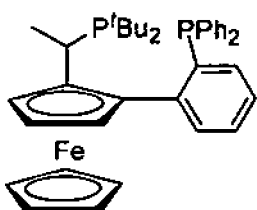
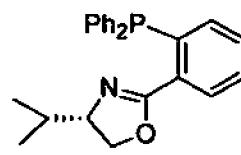
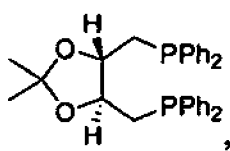
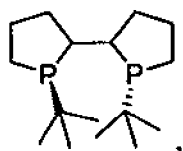
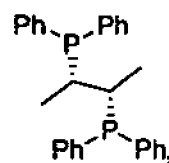
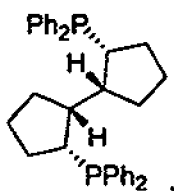
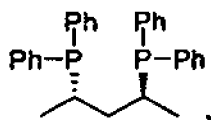
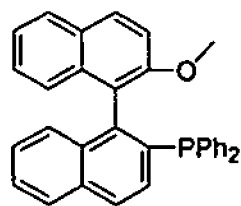
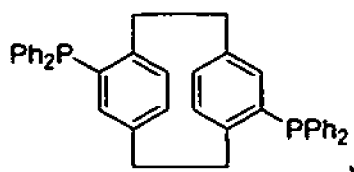
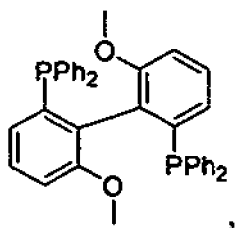
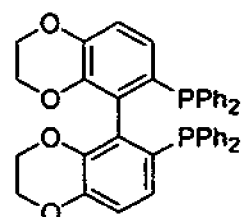
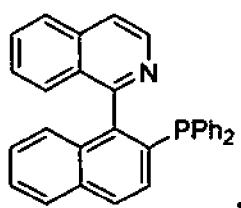
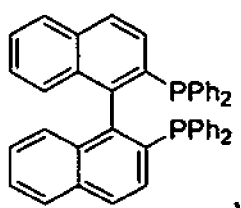
en el que al menos un ligando fosfina es multidentado; o

en el que al menos un ligando fosfina es bidentado; o

en el que más de un ligando fosfina es monodentado.

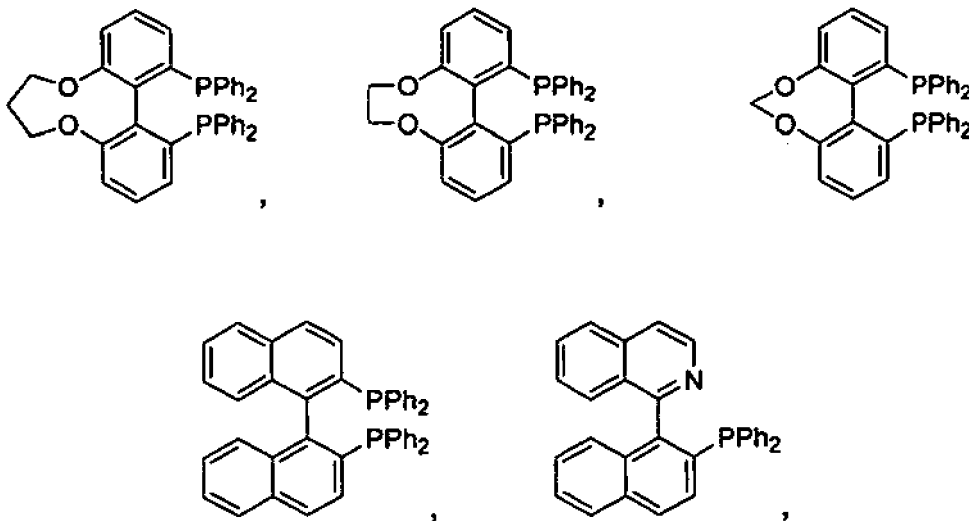
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ligando se selecciona del grupo que consiste en:





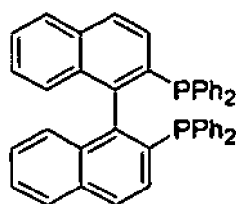
P^tBu_3 , y estereoisómeros de los mismos; o

en el que el ligando se selecciona del grupo que consiste en:



y estereoisómeros de los mismos.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ligando es:



10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 110°C; o

en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C; o

en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 95°C.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en carbonatos, fosfatos, alcóxidos y disilazanos; o

en el que la base es un disilazano.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la base se selecciona de hexametildisilazano de litio y hexametildisilazano de sodio.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es diferente de R^2 , en el que el compuesto de fórmula 2 se prepara como una mezcla de enantiómeros.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el exceso enantiomérico es al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el exceso enantiomérico es al menos 90%.