



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 882**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

C07D 277/06 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730168 .6**

96 Fecha de presentación : **27.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1487442**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54

Título: **Derivados de tiazolidina carboxamida como moduladores del receptor de prostaglandina F.**

30

Prioridad: **28.03.2002 EP 02100314**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73

Titular/es: **MERCK SERONO S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaduz, CH

72

Inventor/es: **Page, Patrick;**
Jorand-Lebrun, Catherine;
Quattropani, Anna;
Pomel, Vincent;
Schwarz, Matthias;
Hamelin, Estelle y
Thomas, Russell J.

74

Agente: **Miltényi Null, Peter**

ES 2 360 882 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazolidina carboxamida como moduladores del receptor de prostaglandina f

Campo de la invención

5 Esta presente invención se refiere a derivados de tiazolidina carboxamida de fórmula (II) para el tratamiento y/o profilaxis de parto prematuro, nacimiento prematuro, dismenorrea y para detener la dilatación antes del parto por cesárea. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de tiazolidina carboxamida sustituidos para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad o función de los receptores de prostaglandinas, en particular del receptor de prostaglandina F_{2α}. Además, la presente invención se refiere a nuevos derivados de tiazolidina carboxamida de fórmulas (I) y (Ia).

Antecedentes de la invención

En el campo de la obstetricia, uno de los problemas más importantes es el tratamiento del parto prematuro y nacimiento prematuro ya que representan una causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal.

15 En los últimos años, se ha acumulado una fuerte evidencia que indica que la hormona oxitocina desempeña un papel principal en el inicio del parto en mamíferos, notablemente en seres humanos. Por tanto, se asume que la oxitocina ejerce dicho efecto de una manera directa así como indirecta, contrayendo el miometrio uterino y aumentando la síntesis y liberación de prostaglandinas contráctiles del endometrio/decidua uterino. Estas prostaglandinas pueden además desempeñar un papel en el proceso de maduración cervical.

20 En el parto, las altas concentraciones circulantes de progesterona inducen la quiescencia uterina mientras que el útero adquiere capacidad de contracción. Poco antes del término, las concentraciones de progesterona en plasma caen, la expresión del receptor de oxitocina en el útero aumenta marcadamente y la actividad contráctil uterina aumenta. En el término, las contracciones suben a un crescendo, lo que produce el parto como resultado de dos bucles de retroalimentación positivos interactivos. El primero es un bucle uterino local: en el útero mismo, se producen y liberan prostaglandinas y otros factores uterotónicos en respuesta a las concentraciones uterinas. El segundo bucle implica el hipotálamo: en respuesta a las contracciones uterinas y la distensión vaginal y cervical, las neuronas magnocelulares de oxitocina en el hipotálamo aumentan su actividad lo que produce la liberación de oxitocina de sus terminales axónicas en la neurohipófisis; la oxitocina liberada actúa sobre el útero tanto para estimular la producción adicional de prostaglandinas como para contribuir adicionalmente a las contracciones del útero (*Journal of Endocrinology* **157**, p.343-359 (1998) por J. A Russell et al.).

30 Para el tratamiento del parto prematuro, se han considerado varios planteamientos tales como el uso de sulfato de magnesio, etanol o agentes terapéuticos que actúan como agonistas β₂ adrenérgicos o antagonistas de oxitocina:

- 35 - Con el uso de sulfato de magnesio, se ha observado que las concentraciones en plasma por encima del intervalo terapéutico de 4 a 8 mg/dL pueden producir inhibición de la conducción cardíaca y transmisión neuromuscular, depresión respiratoria y parada cardíaca, lo que hace a este agente inadecuado notablemente cuando la función renal está deteriorada.
- El etanol es eficaz para prevenir el parto prematuro, pero no produce una reducción correspondiente en la incidencia de dificultad respiratoria fetal. Además, se asume que el etanol tiene un impacto negativo en el feto.
- 40 - El receptor β₂ adrenérgico en general produce una acción inhibitoria en las células en donde se expresa (músculos, corazón, útero, etc.). Los agonistas β₂ adrenérgicos se usan para activar dicha acción inhibitoria del receptor. Por tanto, los agonistas β₂ adrenérgicos son simpatomiméticos que –entre otros- inhiben la contractibilidad uterina. Los agonistas β₂ adrenérgicos conocidos para el tratamiento del parto prematuro son Ritodrina, Terbutalina y Albuterol.
- 45 - Antagonistas de oxitocina: la oxitocina (OT) es una hormona peptídica que produce la contracción del útero de mamíferos durante el parto. Los receptores de oxitocina (OT) aumentan drásticamente durante la gestación. Se ha mostrado que la concentración de receptores de OT se correlaciona con actividad uterina espontánea. En los últimos años, un número de artículos han sugerido que la hormona oxitocina puede ser un iniciador fisiológico del parto en varias especies de mamíferos incluyendo los seres humanos. Además, se cree que la oxitocina ejerce este efecto en dos partes diferentes, contrayendo directamente el miometrio uterino y aumentando la síntesis y liberación de prostaglandinas contráctiles del endometrio/decidua uterino. Por tanto, bloqueando la oxitocina, se pueden alcanzar los efectos directos (contráctil) e indirectos (síntesis aumentada de prostaglandinas) de la oxitocina en el útero.

50 Las prostaglandinas (PG), más particularmente la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), desempeña un papel clave en la fisiología normal de varios tejidos incluyendo ovario, oviducto, útero, testículos, pulmón y posiblemente ojo y corazón y está implicada en funciones reproductoras tales como ovulación, luteólisis y parto. Se sabe bien que el parto se inicia cuando la prostaglandina F_{2α} interacciona con FP (receptor de prostaglandina F) en las células luteínicas del ovario de ratones gestantes para inducir la luteólisis (*Science* vol. **277** p.681-687 (1997) por Yuhiko Sugimoto et al.). Las acciones de PGF_{2α} están mediadas por el receptor de PGF (FP), que es un receptor tipo rodopsina acoplado a una

proteína heterotrimérica que se une a guanosina trifosfato (proteína G) específico para esta PG (*Science vol. 277* p.681-83 (1998) por Yuhihiko Sugimoto et al). Estas prostaglandinas pertenecen a un grupo de eicosanoides que se producen por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa. Junto con los tromboxanos, las prostaglandinas constituyen el subgrupo prostanoide de los eicosanoides. Las prostaglandinas (PG) median varios procesos fisiológicos tal como la generación de fiebre e inflamación. La aspirina y fármacos relacionados actúan mediante la inhibición de la biosíntesis de PG.

PGF_{2α} es sintetizada, en grados variables, por casi cada tejido en el cuerpo y es un estimulante de varios tipos diferentes de funciones fisiológicas incluyendo muerte celular de luteína granulosa, contracción de músculo liso de miometrio, regulación de la síntesis de testosterona en células de Leydig, regulación del batido de los cilios del oviducto, broncoconstricción y metabolismo del hueso. Se sintetizan en membranas fetales y maternas y actúan para madurar el cuello uterino y contraer el miometrio. PGF_{2α} es un prostaglandina principal para aumentar la contractilidad uterina.

Los receptores específicos de prostaglandinas (EP₁, EP₂, EP₄ y FP) se expresan en el miometrio humano. La activación de los receptores EP₂ y EP₄ produce relajación del músculo liso mientras que la activación del receptor selectivo de PGF_{2α} (receptor FP) produce contracción. En efecto, el receptor de la prostaglandina F_{2α} actúa a través de un receptor acoplado a proteínas G, acoplado a la activación de fosfolipasa C y aumentos en IP₃ que libera Ca²⁺ de almacenes intracelulares. Los aumentos en el calcio intracelular que siguen producen la concentración aumentada de músculo liso a través de la activación de la quinasa de la cadena ligera de la miosina. Además, se sabe que los ratones que carecen del receptor FP tienen fertilidad normal pero sin parto a término. Sin embargo, se parieron crías sanas por cesárea. Uno de los papeles más importantes de PGF_{2α} es en biología reproductora como un agente luteolítico. En el estado no gestante, al final de la fase luteínica, los niveles en suero pulsantes aumentados de PGF_{2α} (de origen uterino) producen muerte celular apoptótica de la células luteínicas granulosa (*Res.Reprod. 16:1-2* (1984) por McCracken).

Hay evidencias reciente del aumento del receptor contráctil FP con el inicio y durante el progreso del parto. Además, informes recientes indican que la oxitocina induce la producción de PG en células de miometrio humano a través del aumento de COX-2. Tal mecanismo puede explicar la liberación sostenida de PG en tejido uterino, lo que fomenta el parto. Por tanto, hay una fuerte evidencia de que interferir con la vía de las prostaglandinas bloqueando selectivamente el receptor contráctil FP retrasará el progreso del parto. Se asume que un compuesto capaz de bloquear la interacción entre PGF_{2α} y su receptor, es decir un antagonista del receptor de PGF_{2α}, sea por tanto más eficaz para tratar el parto prematuro que las pautas actuales.

Debido a la implicación de PGF_{2α} en el inicio del nacimiento, ya se han realizado varios planteamientos para probar nuevos inhibidores de PGF_{2α}. La indometacina es un inhibidor de prostaglandinas bien conocido y ya se ha probado para estudiar el posible modo de acción de las prostaglandinas (*Prostaglandins, 12(6)* p.1053-9 (1976) por Chatterjee A.). En *J. Reprod. Fertil., 116(1)*, p.103-111 (1999) Williams B. J. et al observaron que flunixin meglumina rompía el perfil normal de 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina F_{2α} pero no abolió la síntesis de prostaglandinas completamente o retrasó el inicio del parto en animales tratados. Mattos R. et al (*Rev. Reprod., 5(1)*, p.38-45 (2000) usan ácidos grasos poliinsaturados tales como ácidos linoleico, linolénico, eicosanopentaenoico y docosahexaenoico que pueden inhibir la prostaglandina F_{2α}.

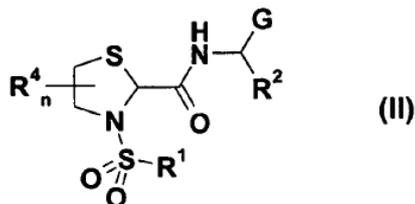
Recientemente, se ha probado un derivado fenol conocido como inhibidor de p38 (4-[5-(4-fluorofenil)-4-(4-piridil)-imidazol-2-il]fenol) y se ha observado que dicho compuesto inhibía tanto la producción de prostaglandina F_{2α} como la expresión de COX-2 inducida por la estimulación con IL-1β (*Biochem. Biophys. Res. Commun., 288(5)*, p.1155-1161 (2001) por Chuo-ku Chiba).

Tsumura & Co propusieron un inhibidor de prostaglandina F_{2α} activo para relajar el músculo liso del útero y eficaz para el remedio de dolor abdominal causado por aborto, parto prematuro y disfunción, usando un derivado de ftaluro como principio activo (JP-01050818). En su patente (US-6.271.201), Board of Regents, el Sistema de la Universidad de Texas, divulga un método para regular la producción por células de placenta de tromboxano y PGF_{2α} que comprende tratar células de placenta con una cantidad farmacológicamente eficaz de factor de crecimiento insulínico tipo I suficiente para inhibir la producción de tromboxano y prostaglandina F_{2α} sin afectar la producción de prostaciclina o prostaglandina E₂.

WO 92/17462 divulga inhibidores de norepinefrina y prostaglandina F_{2α} como vasodilatadores.

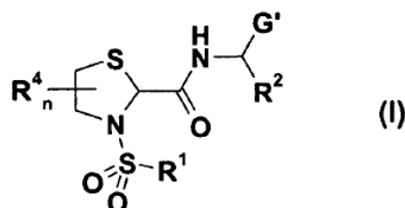
Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de tiazolidina carboxamida de fórmula (II),

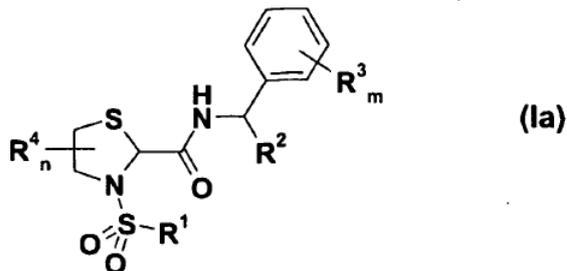


así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro, dismenorrea y para detener la dilatación antes del parto por cesárea. Los compuestos de esta invención son inhibidores de receptores de prostaglandinas, en particular del receptor de prostaglandina F_{2α} (FP).

Además, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de tiazolidina carboxamida de fórmula (I), en donde G' es un arilo, heteroarilo o cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo.



En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de tiazolidina carboxamida de fórmula (Ia):



5

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado ahora que compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de prostaglandina, en particular de la función del receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (FP). Cuando el receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (FP) se une a compuestos de la presente invención, $PGF_{2\alpha}$ es antagonizada al ser bloqueada de su receptor y por tanto es incapaz de ejercer sus efectos biológicos o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención son por tanto útiles en el tratamiento y prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y para detener la dilatación antes del parto por cesárea.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la dismenorrea que se puede definir como un dolor cíclico asociado con la menstruación durante los ciclos ovulatorios. Se piensa que el dolor se produce de contracciones uterinas e isquemia, probablemente mediada por el efecto de las prostaglandinas producidas en el endometrio secretor. Bloqueando ambos efectos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ en el útero, un antagonista de FP es más eficaz para tratar la dismenorrea que las pautas actuales.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con prostaglandinas de mamíferos y especialmente de seres humanos. Es un propósito de esta invención proporcionar un método de antagonizar las funciones de las prostaglandinas, en particular la prostaglandina $F_{2\alpha}$, en estados de enfermedad en mamíferos. Es otro propósito de esta invención desarrollar un método de prevenir o tratar trastornos relacionados con prostaglandina $F_{2\alpha}$ antagonizando la unión de dicha prostaglandina a su receptor.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de varios grupos químicos que componen los compuestos según la invención y se pretende que se apliquen uniformemente en toda la especificación y reivindicaciones a menos que una definición expresamente definida de otra manera proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C_1-C_6 ” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

“Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Los ariilos preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

“Alquilo C_1-C_6 ariilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo bencilo, fenetilo y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos fusionados. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

“Alquilo C_1-C_6 heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

“Alqueno C_2-C_6 ” se refiere a grupos alqueno que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alqueno. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo ($-CH=CH_2$), n-2-propenilo (alilo, $-CH_2CH=CH_2$) y similares.

“Alqueno C_2-C_6 ariilo” se refiere a grupos alqueno C_2-C_6 que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo fenilvinilo y similares.

“Alquenilo C₂-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

“Alquinilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

“Alquinilo C₂-C₆ arilo” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo feniletinilo y similares.

“Alquinilo C₂-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-tieniletinilo y similares.

“Cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilo preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono están cambiados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NR, estando R definido como hidrógeno o metilo. Los heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

“Alquilo C₁-C₆ cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo incluyendo ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.

“Alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

“Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.

“Alquilo C₁-C₅ carboxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

“Acilo” se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye “alquilo C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ acilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

“Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye “alquilo C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ aciloxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(acetiloxi)etilo y similares.

“Alcoxi” se refiere al grupo -O-R donde R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen a modo de ejemplo metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

“Alquilo C₁-C₅ alcoxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo 2-etoxietilo y similares.

“Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye H, “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ alcoxycarbonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada uno de R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ aminocarbonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

“Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R' donde cada uno de R, R' es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ acilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

“Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde cada uno de R, R' y R" es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo” “cicloalquilo” o “heterocicloalquilo”, y donde R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquilo C₁-C₅ ureido” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

“Amino” se refiere al grupo -NRR', donde cada uno de R, R' es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquilo C₁-C₅ amino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

“Amonio” se refiere al grupo cargado positivamente -N⁺RR'R" donde cada uno de R, R' y R" es independientemente “alquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

“Sulfoniloxi” se refiere a un grupo $-\text{OSO}_2\text{-R}$ en donde R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

5 “Alquilo C₁-C₅ sulfoniloxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

“Sulfonilo” se refiere al grupo “ $-\text{SO}_2\text{-R}$ ” donde R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

10 “Alquilo C₁-C₅ sulfonilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

“Sulfinilo” se refiere al grupo “ $-\text{S(O)-R}$ ” en donde R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

15 “Alquilo C₁-C₅ sulfinilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

“Sulfanilo” se refiere a grupos $-\text{S-R}$ en donde R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”. Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

“Alquilo C₁-C₅ sulfanilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

20 “Sulfonilamino” se refiere a un grupo $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ donde cada uno de R, R' es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆ arilo” o “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”.

“Alquilo C₁-C₅ sulfonilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

25 “Sustituido o no sustituido”: A menos que se constriña mediante la definición del sustituyente individual, los grupos expuestos anteriormente, como grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo” etc., pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ arilo”, “alquilo C₁-C₆ heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”, “amino”, “amonio”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “arilo”, “heteroarilo”, “sulfinilo”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxi”, trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro y similares. De forma alternativa dicha sustitución también podría comprender situaciones donde sustituyentes vecinos se han sometido a cierre de anillo, notablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinos están implicados, formando así, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre de anillo por ejemplo en un intento de obtener un grupo protector.

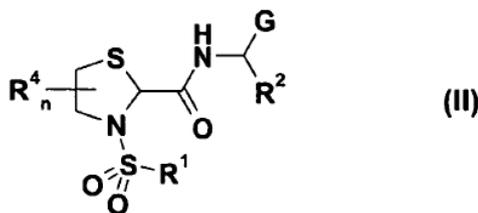
35 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales o complejos de los compuestos identificados posteriormente de fórmulas (I) y (II) que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no están restringidos a las sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables que conoce el experto en la materia, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la fórmula $-\text{NR}_2\text{R}'\text{R}''^+\text{Z}^-$ en donde R, R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandelato y difenilacetato).

45 “Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que tras administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad divulgada aquí.

50 “Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen mediante una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos un paso enantioselectivo, por lo cual se produce un exceso de un enantiómero del orden de al menos alrededor del 52% ee.

55 Dicha fórmula también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales de adición ácida formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y para-toluenosulfonato.

Un primer aspecto de la presente invención consiste en el uso de compuestos de fórmula (II)



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus forma racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro, dismenorrea, y para detener la dilatación antes del parto por cesárea.

Los sustituyentes en la fórmula (II) se definen como sigue:

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo.

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, dichos grupo (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo.

R² es H, carboxi, acilo, alcocicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₅ carboxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcocicarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aciloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ ureido sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ amino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfanilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfinilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfoniloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₂-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, o alqueno C₂-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Alternativamente, R² y G pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₈.

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir.

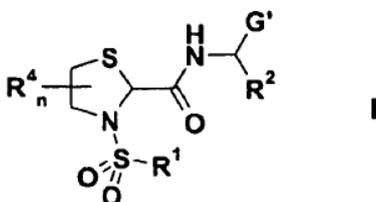
n es un número entero de 0 a 2.

Según una realización, G es un grupo arilo, por ejemplo, un fenilo sustituido o sin sustituir, como un bifenilo.

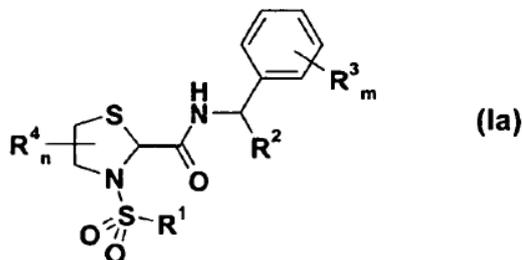
Los compuestos según la fórmula (II) son particularmente útiles para el tratamiento, incluyendo el tratamiento agudo y la profilaxis, de parto prematuro.

En una realización de la presente invención, los compuestos según la fórmula (II) son adecuados para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad de prostaglandinas y en particular de la prostaglandina F_{2α}. Por tanto, se cree que los compuestos de la presente invención también son particularmente útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos que están mediados por la prostaglandina F_{2α}. Dicho tratamiento implica la modulación – notablemente la inhibición o disminución- de la función de prostaglandinas.

Un aspecto adicional de la invención consiste en nuevos compuestos de tiazolidina carboxamida de fórmula (I), en donde G' es un arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo.



Los compuestos más preferidos tienen la fórmula (Ia):



Las fórmulas (I), (Ia) y (II) también comprenden los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los sustituyentes en las fórmulas (I) y/o (Ia) se definen como sigue:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, dichos grupos (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo.

En realización más preferida según la invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, halógeno, alcoxi, sulfanilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

R² se selecciona del grupo que consiste en H, carboxi, acilo, alcocixarbonilo sustituido o sin sustituir, aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ carboxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcocixarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aciloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ ureido sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ amino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfanilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfinilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfoniloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₂-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₆ arilo sustituido o sin sustituir.

En una realización preferida, R² se selecciona del grupo que consiste en carboxi, acilo, alcocixarbonilo sustituido o sin sustituir, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₅ carboxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcocixarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ aciloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ acilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ ureido sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ amino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfanilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfinilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfonilamino sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₅ sulfoniloxi sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Más específicamente, R² puede ser un grupo alquilo C₁-C₃-A-R⁵, en donde:

A es O o N-B-R⁶.

B es un enlace, un residuo de aminoácido (por ejemplo, alanina, fenilalanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, glicina, metionina, triptófano, treonina, serina, etc.), (C=O), (C=O)-O, (C=O)-NR⁷, o SO₂.

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre ellos del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₆ arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

R⁵ y B-R⁶ (en particular si B es un enlace), y de forma similar R⁶ y R⁷ (si B es (C=O)-NR⁷), junto con los respectivos átomos de nitrógeno a los que están unidos, pueden formar opcionalmente anillos heterocicloalquilo sustituidos o sin sustituir.

En una realización incluso más preferida, R² es alquilo C₁-C₃-A-R⁵, en donde A es O y R⁵ es H, o A es N-B-R⁶ siendo B un enlace, y R⁵ y R⁶ se seleccionan de forma independiente entre sí del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃

5 sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C₁-C₃ hidroxilo, alquilo C₁-C₃ carboxilo, alquilo C₁-C₃ aminocarbonilo, alquilo C₁-C₃ alcocarbonilo, alquilo C₁-C₃ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ hidroxilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ carboxilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ alcocarbonilo sustituido o sin sustituir.

Según una realización preferida adicional, R² es un fenilo sustituido o sin sustituir, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o pirid-4-ilo.

10 Dichos grupos fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o pirid-4-ilo pueden estar opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, carboxilo, acilo, aminocarbonilo, acilamino, alquilo C₁-C₃ amino, alquilo C₁-C₃ alcoxi, alquilo C₁-C₃ carboxilo, alquilo C₁-C₃ acilo, alquilo C₁-C₃ aminocarbonilo, alquilo C₁-C₃ acilamino, alquilo C₁-C₃ ureido, alquilo C₁-C₃ sulfanilo, alquilo C₁-C₃ sulfinilo, alquilo C₁-C₃ sulfonilo, alquilo C₁-C₃ sulfonilamino. Los sustituyentes más preferidos son metoxi, carboxi-metoxi, hidroximetilo, carboximetilo, sulfoniloximetilo, dimetilaminometilo, 4-morfolinilmetilo, 1-piperidinilmetilo, 1-pirrolidinilmetilo, (4-metil-1-piperazinil)-metilo, etoxi, 2- metoxietoxi, 2-hidroxietoxi, 2-carboxietoxi, 2-sulfoniloxi-etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-morfolinil)etoxi, 2-(1-pirrolidinil)etoxi, 2-(1-piperidinil)etoxi, 2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-carboxietilo, 2-sulfoniloxietilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(4-morfolinil)etilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, 2-(1-piperidinil)etilo, 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo, propoxi, 3-metoxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, 3-carboxipropoxi, 3-sulfoniloxipropoxi, 3-(dimetilamino)propoxi, 3-(4-morfolinil)propoxi, 3-(1-pirrolidinil)propoxi, 3-(1-piperidinil)propoxi, 3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-carboxipropilo, 3-sulfoniloxipropilo, 3-(dimetilamino)propilo, 3-(4-morfolinil)propilo, 3-(1-pirrolidinil)-propilo, 3-(1-piperidinil)propilo, 3-(4-metil-1-piperazinil)propilo.

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ arilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₆ heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo C₁-C₃ heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₆ arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, carboxi, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo.

m es un número entero de 0 a 3 y n es un número entero de 0 a 2.

30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir.

En una realización particularmente preferida, R¹ es un fenilo sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado o arilo, R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃-A-R⁵, en donde A es O y R⁵ es H, o A es N-B-R⁶, siendo B un enlace y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ arilo, alquilo C₁-C₃ heteroarilo o alquilo C₁-C₃ hidroxilo.

35 En otra realización más particularmente preferida, R¹ es un bifenilo o un grupo terc-butilfenilo, R² es alquilo C₁-C₃-A-R⁵, en donde A es O y R⁵ es H, o A es N-B-R⁶, R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ arilo, alquilo C₁-C₃ heteroarilo, o alquilo C₁-C₃ hidroxilo, B es un enlace, R³ es flúor, m es 0, 1, o 2 y n es 0.

40 En otra realización más particularmente preferida, R¹ es un bifenilo o un grupo terc-butilfenilo, R² es pirid-2-ilo, que lleva uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, OH, alcoxi, alquilo C₁-C₃ amino, alquilo C₁-C₃ hidroxilo, alquilo C₁-C₃ carboxilo, alquilo C₁-C₃ sulfoniloxi, R³ es flúor, m es 0, 1, o 2 y n es 0.

Los compuestos de la presente invención son en particular esos del grupo que consiste en:

(2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2R)-3-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

45 (2R)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(4-terc-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-carboxamida

ácido (2S)-2-({3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil)amino)-3-fenilpropanoico

ácido (2S)-2-({3-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il) sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil)amino)-3-fenilpropanoico

(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-{metil[2-(2-piridinil)etil]amino}-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

50 (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenil-2-propenil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-(dietilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[(2-furilmetil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[2-(2-hidroxietil)-1-piperidinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 ácido (2S)-3-fenil-2-[[3-[[5-(2-piridinil)-2-tienil] sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino}propanoico
- (2S)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(4-terc-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-N-[(1S)-3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2S]-tetrahidro-2-furanilmetil]amino}propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(1-piperidinil)etil]amino}propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino}propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(3-piridinil)etil]amino}propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,3-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,5-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,6-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metilbencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3,4-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2R]-2-hidroxi-2-feniletil]amino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2S]-2-hidroxi-2-feniletil]amino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[5-metil-2-furil] metil]amino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2-(1H-indol-3-il)etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2-(4-morfolinil) etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[2-(dimetilamino) etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[[3-(4-morfolinil) propil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 40 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-{metil[(1R)-1-feniletil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-{metil[(1S)-1-feniletil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-{metil[2-(2-piridinil) etil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-metilbencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-fenoxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(4-fenoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida 1-óxido
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*R*)-{6[2-(dimetilamino) etoxi]-2-piridinil}(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*R*)-fenil(2-piridinil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*S*)-fenil(2-piridinil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3-furil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-3-({[1*S*,2*R*,3*R*,5*S*]-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)metil}-amino)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-3-(1-piperazinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[2-(4-morfolinil)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[2-(dimetilamino)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-((3*R*)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 40 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-((3*S*)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(3,5-dimetil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(3-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(3-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(dietilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(2-metilfenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(3-piridinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-hidroxi-1-(4-metilfenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3-[(2-feniletil)amino]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3-[(2-fenilpropil)amino]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3-[(2-piridinilmetil)amino]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3-[(3-piridinilmetil)amino]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{1-fenil-3[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]propil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-furilmetil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-furilmetil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxi-etil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2-hidroxi-propil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-[(3,5-difluorobencil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-hidroxi-3-fenilpropil)(metil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-hidroxi-3-fenilpropil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3*R*)-3-hidroxi-3-pirrolidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(4-fluorobencil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-dimetilamino)propil](metil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[4-(2-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[metil(2-feniletil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-3-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-3-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-(2-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-etilhexil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-feniletil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(4-metilbencil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-3-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-yodofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(4-metilbencil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(1,2-difeniletil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(1-feniletil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2-furilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-[[1-(4-clorofenil) ciclopropil]metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-{4-[3-(dimetilamino) propoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[[5-(3-isoxazolil)-2-tienil]sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-feniletil)amino]carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-
- 30 carboxamida
- {4-[(3*S*)-3-[[[(2*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]-3-fenilpropil]-1-piperazinil}acetato
- de etilo
- [[[(3*S*)-3-[[[(2*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]-3-fenilpropil]metil]amino] acetato de
- metilo
- 35 *N*-(2,2-difeniletil)-3-(8-quinolinilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(2-aminobencil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-[[2-(acetilamino)etil]amino]-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-amino-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-aminobencil)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 40 *N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- N*-(4-aminobencil)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[(1*R*)-1-bencil-2-hidroxietil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[(6-amino-3-piridinil)metil]-3-[(4-*terc*-butilfenil) sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxiopropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 *N*-[1-(1-benzofuran-2-il)-3-hidroxiopropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-([2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-([4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-([4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(1-azepanil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 *N*-[3-(4-acetil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(4-bencil-4-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(acetilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(bencilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[4-(((hexilamino)carbonil)amino)metil]bencil]-3-(fenilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 *N*-[4-(((hexilamino)carbonil)amino)metil]bencil]-3-[[5-(3-isoxazolil)-2-tienil]sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-{3-[(1-adamantilmetil)amino]-1-fenilpropil}-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-{3-[(2*R*)-2-(anilinometil)pirrolidinil]-1-fenilpropil}-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-{3-[(2*S*)-2-(anilinometil)pirrolidinil]-1-fenilpropil}-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-{3-[bencil(2-hidroxietil)amino]-1-fenilpropil}-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 *N*-{3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil}-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-{4-(((2-etilhexil)amino)carbonil)amino)metil]bencil}-3-[(4-yodofenil)-sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-benzhidril-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-benzhidril-3-(8-quinolinilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-bencil{3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il}metanamina
- 25 *N*-bencil-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-bencil-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[[{3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil)amino]metil]fenilcarbamato de *terc*-butilo
- 5-2-[[{3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil)amino]-etil]-2-piridinilcarbamato de *terc*-butilo
- L-valinato de (3*S*)-3-(((2*S*)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-(2,6-difluorofenil)propilo
- 30 L-valinato de (3*S*)-3-(2,6-difluorofenil)-3-(((2*S*)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il) carbonil) amino]propilo
- L-valinato de (3*S*)-3-(((2*S*)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo
- L-valinato de (3*S*)-3-(((2*S*)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il) sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo
- ácido 3-(((3*S*)-3-(((3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropil]amino)sulfonil) benzoico
- 35 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2*S*)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-*N*-[(*R*)-fenil (piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2*S*)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-*N*-[(*S*)-(1-metilpiperidin-4-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[(2-cloropiridin-4-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[(6-hidroxi piridin-3-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- (2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-N-[(R)-fenil (piridin-4-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-[(4-yodofenil)sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[5-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 2-metil-2-(4-[[2-({[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]amino} carbonil)-1,3-tiazolidin-3-il]sulfonil]fenil)propanoato de metilo
- 5 (2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[metil (metilsulfonil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[[4-(2-fluoro-1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-[(4-bromofenil)sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 L-valinato de (3S)-3-fenil-3-[[{(2S)-3-[(4-vinilfenil) sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]propilo
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi] piridin-2-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[fenil(1-L-valilpiperidin-4-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

15 Aún un aspecto adicional de la presente invención es el uso de nuevos compuestos de fórmula (I) como medicamento.

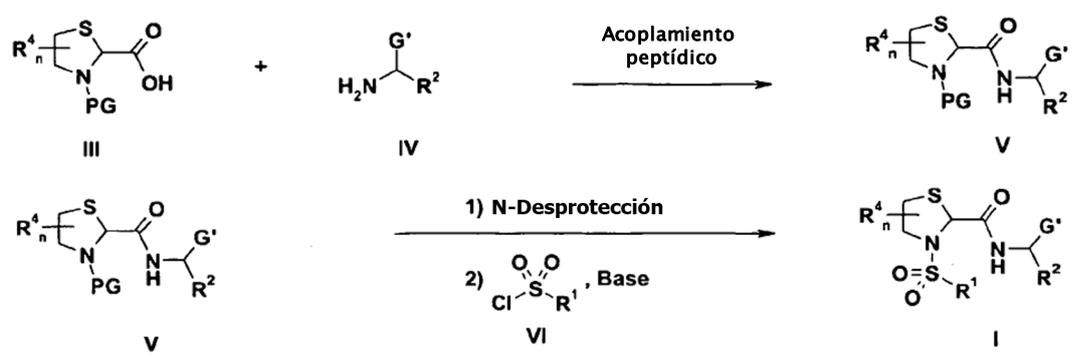
Aún un objeto adicional de la presente invención es un proceso para preparar compuestos de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida según la fórmula (I).

20 Los derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida ejemplificados en esta invención se pueden preparar de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), también se pueden usar otras condiciones experimentales a menos que se especifique de otra manera. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones las puede determinar el experto en la materia, usando procedimientos de optimización de rutina.

25 En general, los derivados de 1,3-tiazolidina-2-caboxamida de la presente invención se pueden obtener mediante varios planteamientos de síntesis, usando protocolos de química tanto en fase líquida como en fase sólida.

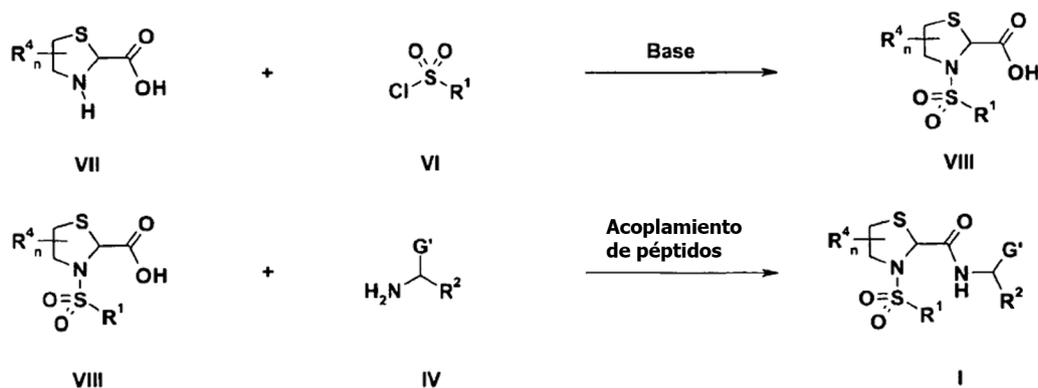
30 Según un proceso, ilustrado en el esquema 1 a continuación, los derivados de 1,3-tiazolidina-2-caboxamida según la fórmula general (I), por lo que R¹, R², R⁴, G' y n son como se ha definido anteriormente, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos ácidos carboxílicos (III), aminas (IV) y cloruros de sulfonilo (VI), usando protocolos estándar de química en fase líquida que conoce bien el experto en la materia. Se pueden obtener intermedios de fórmula V, en donde PG es un grupo N-protector adecuado (tal como Boc, Fmoc, Cbz y otros), de los correspondientes compuestos ácidos carboxílicos (III) y aminas (IV) usando condiciones estándar de acoplamiento de amidas que conoce bien el experto en la materia. La eliminación del grupo N-protector (por ejemplo, en casos en los que PG es Boc, usando TFA diluido en DCM, o HCl en mezclas de dioxano/DCM), seguido por tratamiento con cloruros de sulfonilo (VI) junto con una base adecuada (tales como TEA, DIEA, piridina y otras), da productos de fórmula general (I).

35 Esquema 1



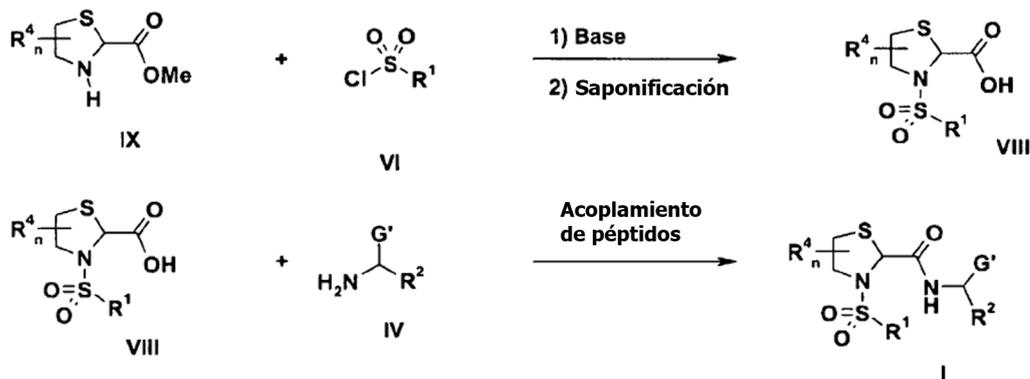
Según otro proceso, ilustrado a continuación en el esquema 2, los derivados de ácido 1,3-tiazolidina-2-carboxílico (VII) se pueden hacer reaccionar con cloruros de sulfonilo (VI), usando protocolos estándar de química en fase líquida bien conocidos, tal como por ejemplo, condiciones de Schotten-Baumann, lo que produce intermedios de fórmula general (VIII). El último se puede hacer reaccionar posteriormente con aminas (IV) usando condiciones estándar de acoplamiento de péptidos que conoce bien el experto en la materia, para dar productos de fórmula general (I).

Esquema 2



Según todavía otro proceso, ilustrado en el esquema 3, se pueden hacer reaccionar derivados éster de ácidos 1,3-tiazolidina-2-carboxílico (IX) con cloruros de sulfonilo (VI), seguido por saponificación del grupo éster usando reactivos estándar como NaOH, HCl, tribromuro de boro, $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$, u otros, para permitir el aislamiento de los intermedios ácido carboxílico correspondientes (VIII). Los últimos se hacen reaccionar después con aminas (IV) usando condiciones estándar de acoplamiento de amidas que conoce bien el experto en la materia para dar productos de fórmula general (I).

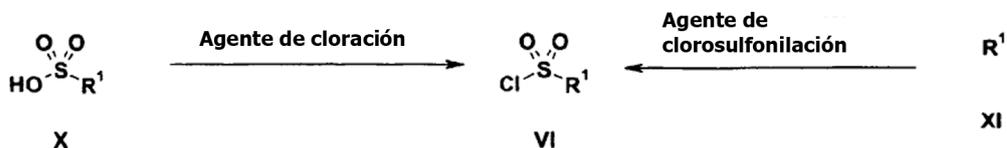
Esquema 3



Los derivados racémicos de ácido 1,3-tiazolidina-2-carboxílico (III), (VII) y (IX) presentados en los esquemas 1-3 o se obtienen de fuentes comerciales o se preparan de materiales de partida comercialmente disponibles por métodos estándar detallados en la bibliografía.

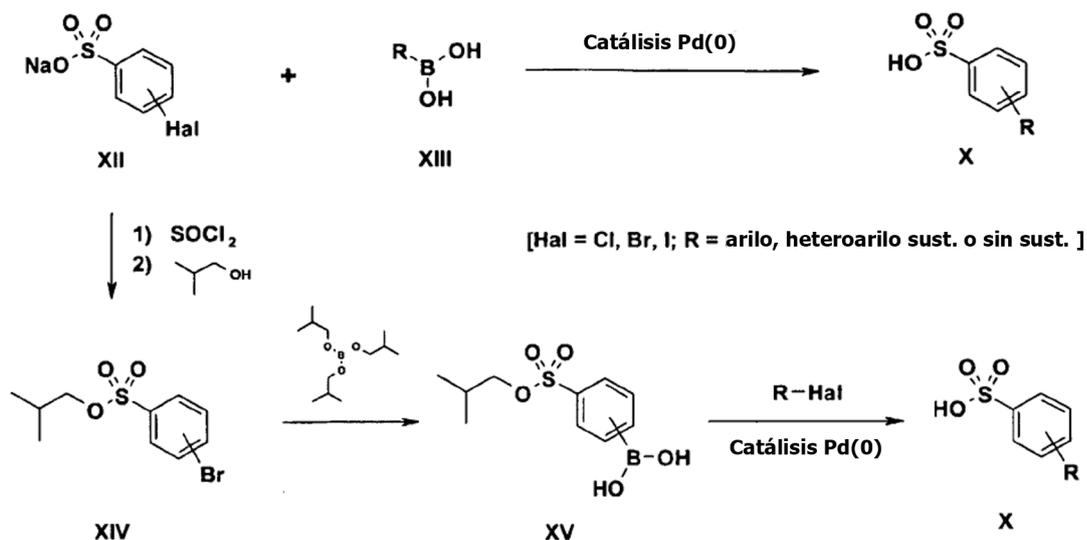
Los cloruros de sulfonilo (VI) presentados en los esquemas 1-3, en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, son comercialmente disponibles o se preparan por métodos estándar bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante tratamiento de los correspondientes ácidos sulfónicos (X) con agentes de cloración, tales como por ejemplo, SO_2Cl_2 , SOCl_2 , cloruro de dimetilfosgeniminio y otros, o mediante tratamiento de un precursor adecuado (XI) con un agente de clorosulfonilación, tal como, por ejemplo ClSO_3H (véase es esquema 4)

Esquema 4



Los ácidos sulfónicos (X) y precursores (XI) se obtienen de fuentes comerciales o se sintetizan de materiales de partida comerciales, usando métodos estándar que conocen bien los expertos en la materia, de los que algunos se ejemplifican en el esquema 5 y se describen posteriormente en los ejemplos. De esta manera, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar bromobencenosulfonatos (XII) con ácidos borónicos (XIII) en presencia de un catalizador de paladio para dar los ácidos sulfónicos (X). De forma alternativa, los bromobencenosulfonatos (XII) se pueden convertir en los correspondientes ésteres sulfónicos (XIV) mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo seguido por 2-metil-1-propanol. Los ésteres sulfónicos (XIV) se pueden transformar después en los correspondientes derivados de ácido borónico (XV) usando, por ejemplo, triisopropilborato en presencia de n-butillitio. El acoplamiento entrecruzado catalizado por paladio(0) entre derivados de ácido borónico (XV) y haluros de arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir adecuados produce los ácidos sulfónicos deseados (X).

Esquema 5



15

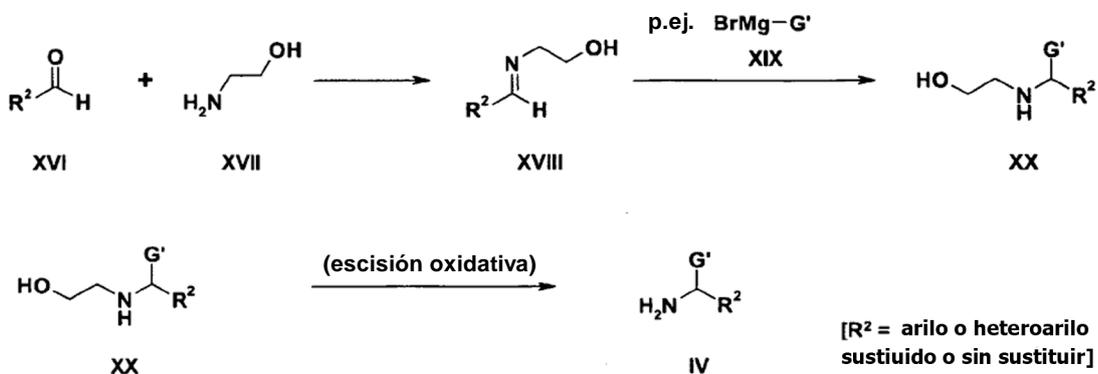
Los compuestos amina (IV) presentados en los esquemas 1-3, en donde R² y G' son como se han definido anteriormente, o se obtienen de fuentes comerciales o se hacen de materiales de partida comerciales usando protocolos estándar que conoce bien el experto en la materia, como se muestra en los esquemas posteriores y se ilustra posteriormente en los ejemplos.

20

25

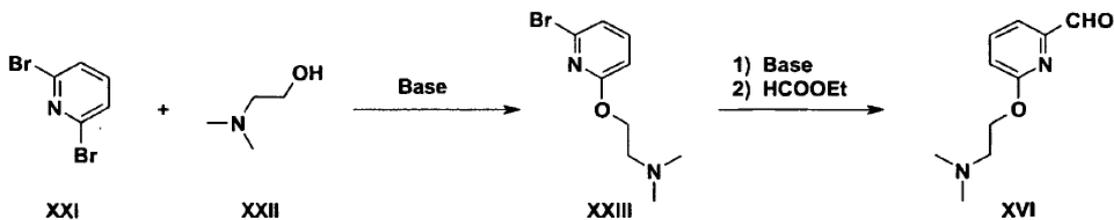
En esos casos donde R² y G' son grupos arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir, los compuestos amina (IV) se pueden obtener usando, por ejemplo, el proceso mostrado en el esquema 6. En él, se hacen reaccionar aldehídos aromáticos o heteroaromáticos sustituidos o sin sustituir (XVI) con aminoalcoholes comercialmente disponibles (XVII) para formar las correspondientes iminas (XVIII), seguido por la adición de una especie de carbanión (XIX), tal como, por ejemplo, un reactivo de Grignard, reactivos organocuprato u organolitio, u otros, usando condiciones estándar que conoce bien el experto en la materia. Las aminas secundarias resultantes (XX) se pueden convertir posteriormente en los correspondientes análogos de amina primaria (IV) mediante escisión oxidativa usando, por ejemplo, ácido peryódico, como se describe posteriormente en los ejemplos. Este proceso también permite la obtención de aminas ópticamente puras (IV*), mediante el uso de aminoalcoholes ópticamente activos (XVII*), como se describe posteriormente en el esquema z.

Esquema 6



5 Los aldehídos arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir (XVI o XVI*) o bien se obtienen de fuentes comerciales o se hacen mediante uno de los numerosos procesos pertinentes detallados en la bibliografía y que conoce bien el experto en la materia. Como ejemplo, uno de tales procesos se muestra en el esquema 7 y se describe posteriormente en los ejemplos.

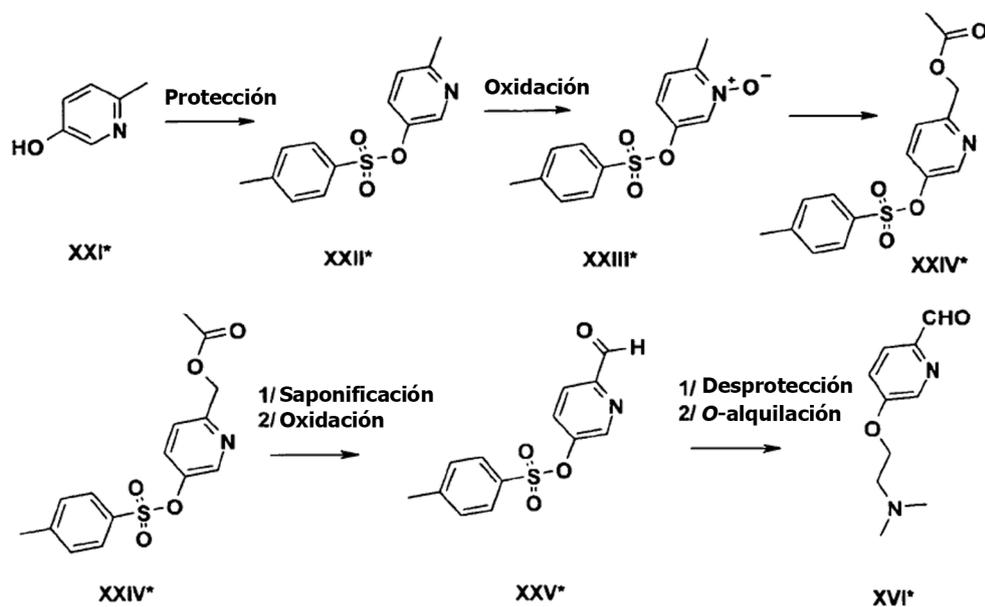
Esquema 7



10

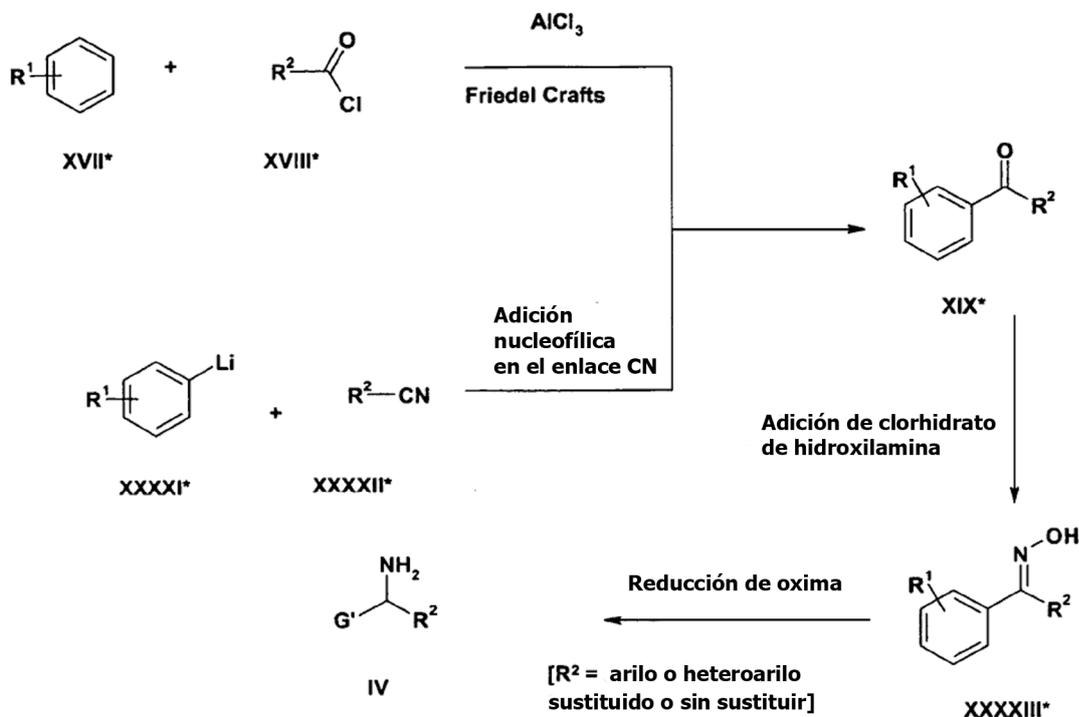
Otros aldehídos arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir (XVI*) o bien se obtienen de fuentes comerciales o se hacen mediante uno de los numerosos procesos pertinentes detallados en la bibliografía y que conoce bien el experto en la materia. Como otro ejemplo, uno de tales procesos se muestra en el esquema 8 y se describe posteriormente en los ejemplos.

Esquema 8



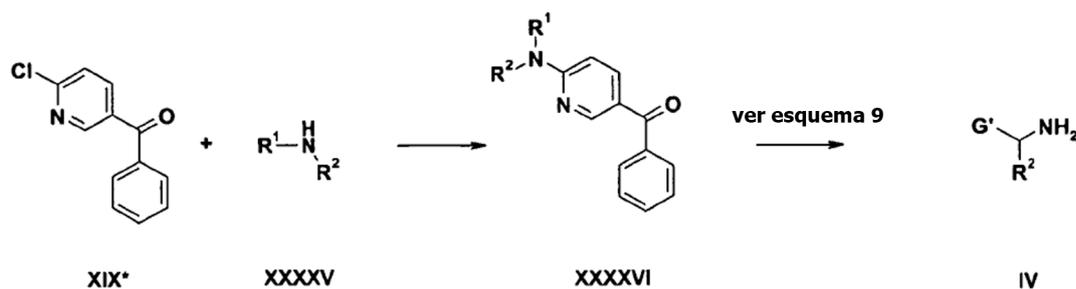
En esos casos donde R^2 y G' son grupos arilo o heteroarilo o heterocíclicos sustituidos o sin sustituir, los compuestos amina (IV) se pueden obtener usando, por ejemplo, el proceso mostrado en el esquema 9. En él, los aromáticos sustituidos o sin sustituir (XVII*) se hacen reaccionar con cloruros de acilo (XVIII*) para formar las correspondientes cetonas (XIX*), o mediante reacción de los aromáticos litiados sustituidos o sin sustituir (XXXXI*) con derivados nitrilo (XXXXII*). Las cetonas (XIX*) se tratan después con hidroxilamina para dar la correspondiente oxima (XXXXIII'). La posterior reducción de la oxima (XXXXIII') con un agente reductor apropiado, usando condiciones estándar que conoce bien el experto en la materia, permite acceder a los compuestos amina (IV) como se describe posteriormente en los ejemplos.

Esquema 9



Las aminas (IV) donde R² y G' son grupos arilo o heteroarilo o heterocíclicos sustituidos o sin sustituir, se pueden obtener de la cetona XIX* como se muestra a continuación en el esquema 10, mediante tratamiento con una amina apropiada (XXXV) para dar el compuesto XXXVI después de sustitución nucleofílica. Después de los tratamientos posteriores como se expone en el esquema 9, se aislaron las correspondientes aminas IV como compuestos puros.

Esquema 10

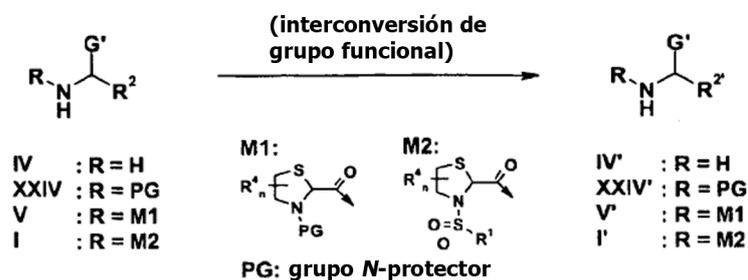


Los compuestos amina (IV) presentados en los esquemas 1-3, en los que R² representa un grupo de estructura general alquilo C₁-C₆-A-R⁵, por lo que los sustituyentes A y R⁵ son como se han definido anteriormente, o están disponibles comercialmente o se pueden obtener usando, por ejemplo, uno de los procesos ejemplificados en los esquemas 7-9 y descritos posteriormente en los ejemplos. Un proceso particularmente preferido consiste en la transformación de un grupo funcional (R²) en uno diferente (R^{2'}), usando cualquier protocolo conocido de interconversión de grupos funcionales. Como se ilustra en el esquema 11, y se describe posteriormente en los ejemplos, estas interconversiones de grupos funcionales se pueden realizar a nivel de las aminas libres (IV, IV') o las aminas adecuadamente protegidas (XXIV, XXIV'), o los compuestos de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida (V, V') o (I, I'). La elección de la mejor estrategia de síntesis estará regida por la naturaleza de los grupos funcionales a ser interconvertidos, y la compatibilidad de las condiciones de reacción requeridas con otros grupos funcionales presentes en los compuestos correspondientes, como apreciarán bien los expertos en la materia. Entre los materiales de partida más preferidos (IV), y los derivados correspondientes (XXIV), (V), y (I), están aquellos en donde R² es -COOH y/o -CH₂COOH, es decir, alfa-

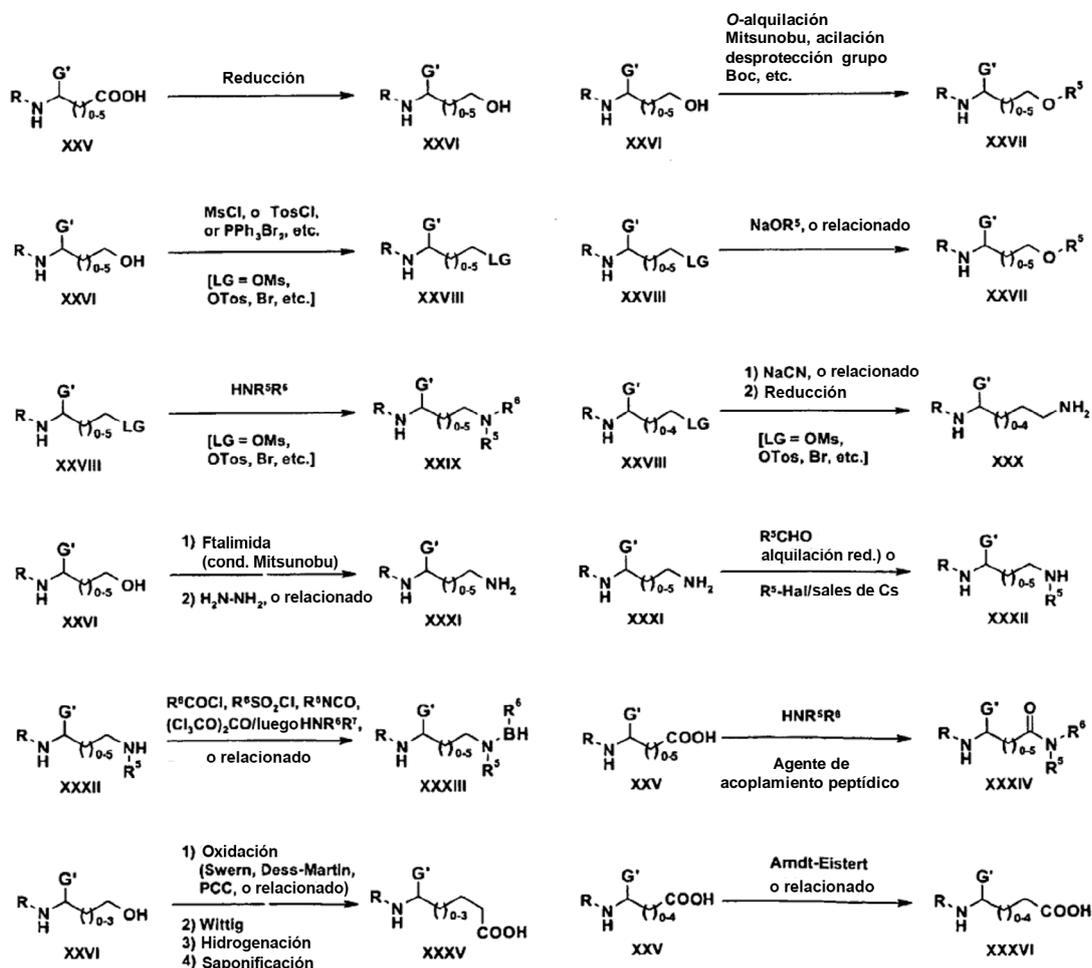
5 y/o beta-aminoácidos, que o bien se obtienen de fuentes comerciales o se hacen mediante uno de los numerosos procesos descritos en la bibliografía. De los intermedios (XXV) derivados de los mismos, en los que R es como se define en el esquema 11, se pueden obtener una amplia gama de derivados, tales como, por ejemplo, (XXVI)-(XXXVI), en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, n, G' y B son como se ha definido anteriormente, mediante secuencias de reacción que incluyen oxidaciones, reducciones, O- y N-alkilaciones, alkilaciones y aminaciones reductoras, elongaciones de cadena, reacciones de Mitsunobu, acilación, desprotección del grupo Boc, reacciones de Wittig, acilaciones, sulfonilaciones y cualquier otra transformación apropiada que produzca interconversiones de grupo funcional, algunas de las cuales se ejemplifican en el esquema 11. Se pretende que los ejemplos de síntesis citados en el esquema 11 ilustren el concepto de interconversión de grupo funcional aplicado a compuestos de estructuras generales (IV), (XXIV), (V), y (I), en donde R, R² y G' son como se ha definido en la descripción anterior y en el esquema 11, y no se deben interpretar como limitantes del ámbito de dicho planteamiento sintético.

10

Esquema 11



Ejemplos:

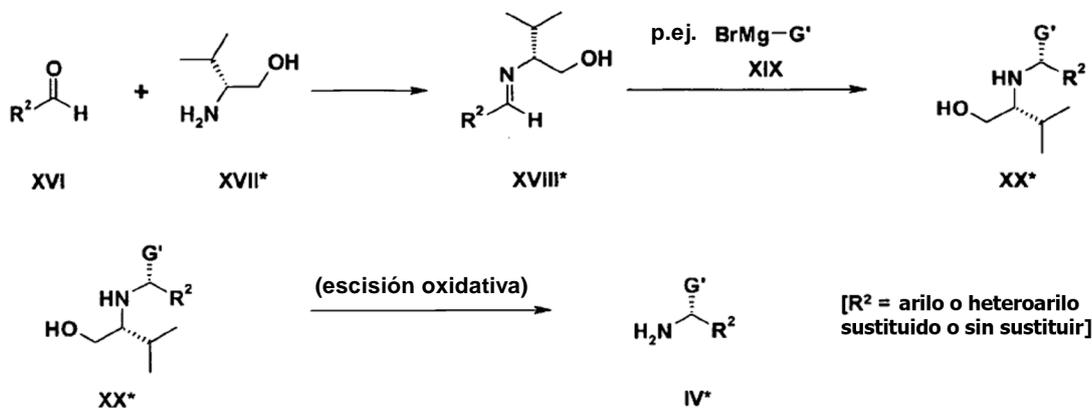


Los procesos esbozados en los esquemas anteriores, en particular los esquemas 1-3, normalmente producen mezclas de estereoisómeros, tales como diastereómeros y/o enantiómeros, cuando se usan materiales de partida racémicos (III), (IV), (VII), y/o (IX), debido a la presencia de al menos uno, con más frecuencia dos, y en algunos casos tres o más, átomos de carbono asimétricos en los compuestos de fórmula general (I). Se pueden obtener estereoisómeros puros de las mezclas mediante métodos actuales de separación, incluyendo, por ejemplo, cromatografía rápida, HPLC, cristalización y otros.

Según otro proceso, se pueden obtener mezclas menos complejas de estereoisómeros hasta estereoisómeros puros usando los correspondientes materiales de partida ópticamente puros (III*), (IV*), (VII*), y/o (IX*) para las síntesis esbozadas en los esquemas anteriores, en particular los esquemas 1-3. Las aminas ópticamente puras (IV*) o se obtienen de fuentes comerciales o se hacen por métodos actuales que conoce el experto en la materia, incluyendo síntesis química estereoselectiva, resolución química, resolución enzimática, o combinaciones de las mismas, como se ejemplifica en el esquema 12 y en los ejemplos posteriores. De esta manera, se pueden obtener aminas ópticamente puras (IV*), por ejemplo, adaptando el proceso esbozado en el esquema 6 anterior, mediante el uso de un auxiliar quiral (XVII*), tal como, por ejemplo, valinol u otros, que se obtienen en forma ópticamente pura de fuentes comerciales o mediante métodos estándar descritos en la bibliografía (esquemas 7-9, Ejemplo A). De forma alternativa, como se muestra en el esquema 12 (ejemplo B), se pueden obtener aminas quirales (IV*) mediante resolución enzimática de los precursores racémicos apropiados (IV), y posteriormente transformar en otras aminas quirales (IV*) por métodos estándar de interconversión de grupo funcional, tales como los esbozados en el esquema 11 anterior. Similarmente a la obtención de aminas enantioméricamente puras (IV*), se pueden obtener derivados de ácido 1,3-tiazolidina-2-carboxílico ópticamente puros (III*), (VII*), y/o (IX*) mediante síntesis química estereoselectiva, resolución química, resolución enzimática, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos citados anteriormente y mostrados en el esquema 11 se pretende que ilustren la preparación de materiales de partida ópticamente puros, y no se interpreta que se vean como limitantes del ámbito de dicho planteamiento de síntesis.

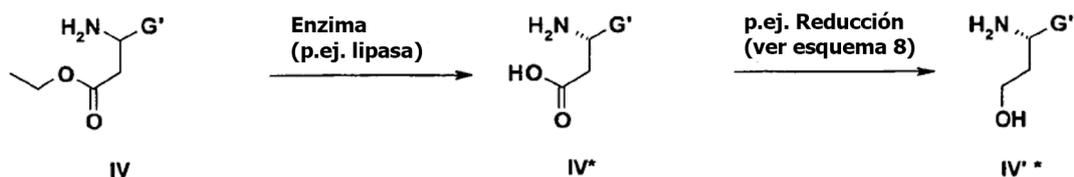
Esquema 12

Ejemplo A: síntesis estereoselectiva con auxiliar quiral



5

Ejemplo B: resolución enzimática de materiales de partida racémicos

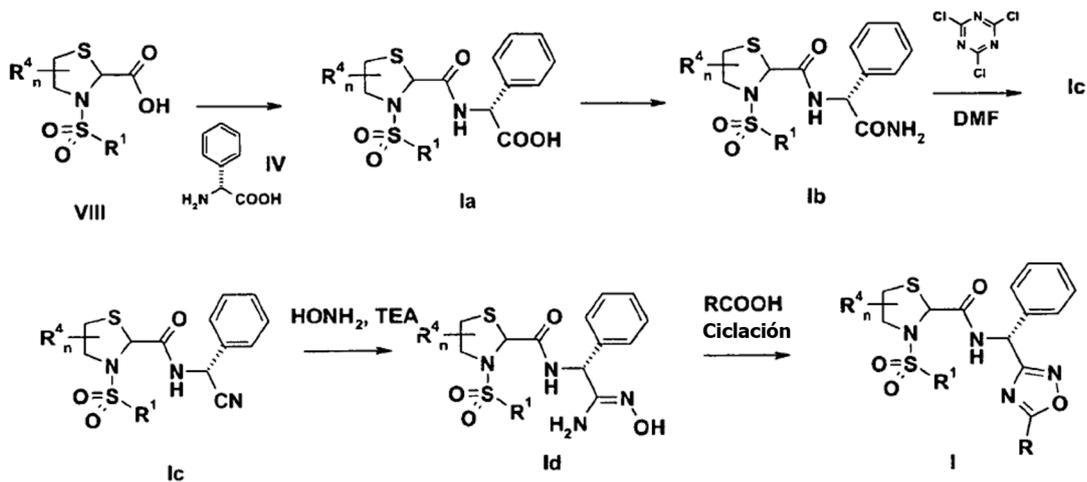


10

15

Según aún otro proceso, ilustrado en el esquema 13, los intermedios ácido carboxílico (VIII) se pueden hacer reaccionar con aminas (IV) para producir el correspondiente intermedio ácido carboxílico (Ia). El compuesto amida primaria (Ib) se aisló después de la formación del anhídrido mixto del compuesto ácido carboxílico (Ia) y tratamiento con un exceso de amoníaco. La deshidratación de la amida primaria (Ib) con cloruro cianúrico permite acceder al derivado nitrilo (Ic), que se trató posteriormente con hidroxilamina para dar la amidoxima (Id). El intermedio amidoxima (Id) se hizo reaccionar después con un ácido carboxílico apropiado usando condiciones estándar de acoplamiento de amidas y se calentó para permitir la ciclación y formación del compuesto oxadiazol final usando condiciones que conoce bien el experto en la materia para dar compuestos de fórmula general (I).

Esquema 13

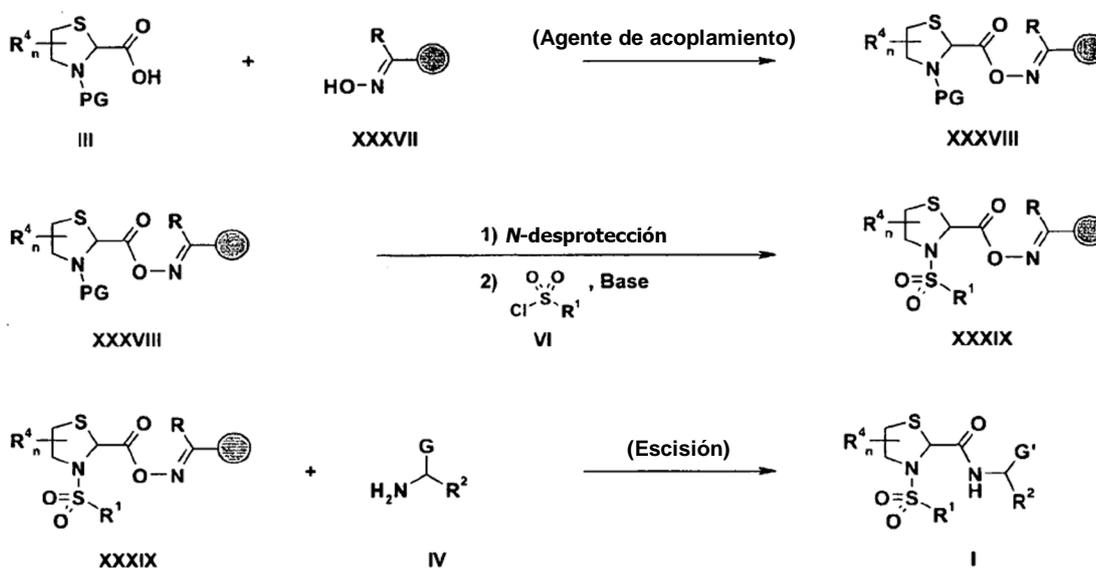


20

Los procesos explicados hasta ahora describen la síntesis de derivados 1,3-tiazolidina-2-caboxamida de fórmula general (I) por métodos en fase líquida. Según aún otro planteamiento, se preparan derivados 1,3-tiazolidina-2-

5 caboxamida de fórmula (I), en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 , G' y n son como se han definido anteriormente, mediante protocolos de fase sólida, tal como, por ejemplo, el explicado en los esquemas 1-12 y descrito posteriormente en los ejemplos. En él, los círculos rellenos simbolizan las bolas de resina a las que se unen los compuestos correspondientes durante la síntesis en fase sólida. De esta manera, se hacen reaccionar ácidos 1,3-tiazolidina-2-carboxílicos adecuadamente *N*-protegidos (III), por ejemplo, con resina oxima de Kaiser usando, por ejemplo, condiciones estándar de acoplamiento mediado por carbodiimida que conoce bien el experto en la materia, seguido por la eliminación del grupo protector. Los intermedios resultantes se tratan con cloruros de sulfonilo (VI) en presencia de una base, lo que produce intermedios unidos a la resina de fórmula general (XXXVIII). Para obtener los compuestos finales de fórmula general (I), la unión a la resina se escinde mediante tratamiento prolongado con aminas (IV) y, en ciertos casos, porcentajes bajos de un ácido débil, tal como HOAc. Otros derivados de fórmula (I) se preparan usando modificaciones conocidas, o variaciones, de la secuencia de reacción del esquema 14. Además de la resina oxima de Kaiser mencionada anteriormente, se podrían emplear otros reactivos adecuados, notablemente resinas, que conoce el experto en la materia, para la síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula general (I).

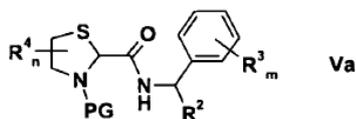
15 Esquema 14



20 Si los métodos de síntesis general explicados anteriormente no son aplicables para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), se deben usar métodos adecuados de preparación que conoce el experto en la materia. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de intermedios necesarios; de nuevo el experto en la materia aprecia tales factores. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", WileyInterscience, 1991.

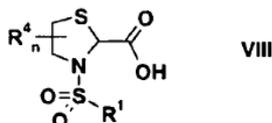
30 Los compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización de la evaporación de un solvente adecuado. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula II, que contienen un centro básico, se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, se puede tratar una solución de la base libre con un ácido adecuado, puro o en una solución adecuada, y aislar la sal resultante mediante filtración o mediante evaporación al vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de una forma análoga tratando una solución del compuesto de fórmula I con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

35 Un aspecto final de la presente invención son compuestos intermedios de la fórmula (Va) –en donde G' es un fenilo- usados en el método ilustrado en el esquema 1, en particular para preparar compuestos de fórmula (Ia).



En dicha fórmula (Va), PG es H, R², R³, R⁴, m y n son como se ha definido anteriormente, aunque con la condición que R² no pueda ser un hidrógeno.

También están comprendidos por la presente invención compuestos intermedios de la fórmula (VIII),



5

en donde R¹ es un 1,1'-bifenilo o un grupo *tert*-butilfenilo y R⁴ y n son como se han definido anteriormente.

10

Cuando se emplean como fármacos, los derivados de tiazolidina carboxamida de la presente invención típicamente se administran en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (II) y un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable también están dentro del ámbito de la presente invención. El experto en la materia conoce una variedad completa de tales compuestos soportes, diluyente o excipiente adecuados para formular una composición farmacéutica.

15

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, soporte, diluyente o excipiente convencionalmente empleado se pueden colocar en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, elixires, o cápsulas rellenas con el mismo, todas para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcional al intervalo de dosis diaria prevista a ser empleada.

20

Las composiciones farmacéuticas que contienen derivados de tiazolidina carboxamida de esta invención se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un principio activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada típicamente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

25

30

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por varias vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringuillas premedidas ya rellenas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el derivado de tiazolidina carboxamida normalmente es un componente minoritario (desde alrededor del 0,1 hasta alrededor del 50% en peso o preferiblemente desde alrededor del 1 hasta alrededor del 40% en peso) siendo el resto varios vehículos o soportes y ayudas de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

35

40

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizador tal como dióxido de silicón coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

45

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina o solución salina tamponada con fosfato inyectable estéril u otros soportes inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, los derivados de tiazolidina carboxamida de fórmula (I) en tales composiciones típicamente es un componente minoritario, que con frecuencia varía entre el 0,05 y el 10% en peso siendo el resto el soporte inyectable y similares.

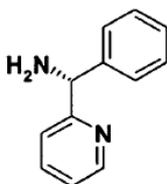
Los componentes descritos anteriormente para composiciones oralmente administradas o inyectables son meramente representativos. Se exponen materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares en la parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de distribución de fármacos de liberación sostenida. También se puede encontrar una descripción de materiales de liberación sostenida representativa en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En lo siguiente la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no se interpreta que se vean como limitantes del ámbito de la invención. De aquí en adelante se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos acompañantes: min (minuto), hr (hora), g (gramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitros), ACN (acetonitrilo), Boc (butoxicarbonilo), Cbz (carboxibencilo), CDCl_3 (cloroformo deuterado), cHex (ciclohexanos), dba (dibencilideno acetona), DCM (diclorometano), DEAD (dietilazodicarboxilato), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (éter dietílico), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), MgSO_4 (sulfato de magnesio), MsCl (cloruro de metilsulfonilo), MTBE (*tert*-butil metil éter), NaH (hidruro de sodio), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), *n*BuLi (*n*-butillitio), PCC (clorocromato de piridinio), PetEter (éter de petróleo), QC1 (cloruro de tetrabutilamonio), rt (temperatura ambiente), TBTU (tetrafluoroborato de *O*-benzotriazolil-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), TMOF (ortoformato de trimetilo), TMAD (*N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida), TosCl (cloruro de toluenosulfonilo).

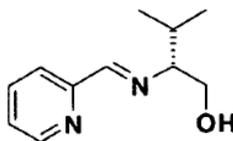
Ejemplos

Intermedio 1: Preparación de aminas de fórmula general (IV)/(IV*); por ejemplo, (*R*)-fenil(2-piridinil)metanamina



Método A:

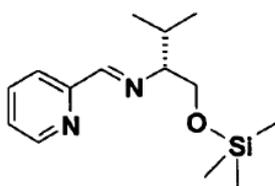
a) Protocolo para la formación de intermedios imina (XVIII)/(XVIII*); por ejemplo, (2*R*)-3-metil-2-[(*E*)-2-piridinilmetilideno]amino]-1-butanol



Se añadieron MgSO_4 anhidro (50 g, 415 mmoles, 4,15 eq) y un carboxaldehído arilo o heteroarilo sustituido, por ejemplo, 2-piridinacetaldehído (9,5 ml, 100 mmoles, 1 eq) a una solución de (*R*)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol (10,32 g, 100 mmoles) en DCM seco (150 ml) a 0°C. La reacción se siguió por LC/MS. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2h25. El MgSO_4 se filtró y el DCM se eliminó mediante evaporación para dar el producto deseado (XVIII*); por ejemplo, (2*R*)-3-metil-2-[(*E*)-2-piridinilmetilideno]amino]-1-butanol como un aceite amarillento (19,23 g, rendimiento cuantitativo).

^1H RMN (300 MHz, DMSO); tautómero mayoritario: 0,88 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,88 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,03(m, 2H); 3,66 (m, 1H); 4,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,96 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,62 (m, 1H). M^+ (ESI $^+$): 193.

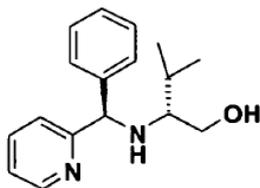
b) Protocolo para la sililación de intermedios (XVIII)/(XVIII*); por ejemplo, (2*R*)-3-metil-*N*-[(*E*)-2-piridinilmetilideno]-1-[(trimetilsilil)oxi]-2-butanamina



Se disolvió la imina (XVIII*) resultante del paso anterior, por ejemplo, (2R)-3-metil-2-[(E)-2-piridinilmetilideno]amino-1-butanol (100 mmoles) en DCM seco (100 ml). Se añadieron TEA (15,3 ml, 110 mmoles, 1,1 eq) y clorotrimetilsilano (13,9 ml, 110 mmoles, 1,1 eq) a la solución agitada. La reacción se siguió por LC/MS. Después de 2h30, la reacción se completó. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en 500 ml de Et₂O-ciclohexano (1:1) y la fase sólida se filtró. La solución orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado; por ejemplo, (2R)-3-metil-N-[(E)-2-piridinilmetilideno]-1-[(trimetilsilil)oxi]-2-butanamina como un aceite amarillento (25,5 g, 96%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 0,0 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 0,89 (s, 6H, CH(CH₃)₂); 1,93 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,03 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 8,0 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,60 (m, 1H). M⁺(ESI⁺): 265.

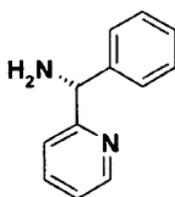
c) Adición asimétrica de reactivos de Grignard; por ejemplo, (2R)-3-metil-2-[(R)-fenil-(2-piridinil)metil]amino-1-butanol (XX)/(XX*)



La imina sililada del paso previo, por ejemplo, (2R)-3-metil-N-[(E)-2-piridinilmetilideno]-1-[(trimetilsilil)oxi]-2-butanamina se disolvió en THF seco (500 ml) y la solución se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (200 ml, 200 mmoles, 2 eq) mientras que la mezcla se agitaba con una varilla magnética. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas a -78°C. La temperatura se aumentó después lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Una muestra de la mezcla de reacción se extinguió con NaHCO₃ acuoso y se analizó por LC-MS para detectar productos O-sililados. Después de una noche, la mezcla se extinguió con HCl 1 M (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la desililación se completó (después de 1 h, análisis por LC/MS). La fase acuosa se acidificó más con la adición de solución de HCl 5 M (20 ml). La fase acuosa se lavó con 300 ml de ciclohexano/Et₂O (2:1), después se basificó con 60 ml de NaOH 5 M a 0°C, y los productos orgánicos se extrajeron con Et₂O, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el producto deseado (XX*); por ejemplo (2R)-3-metil-2-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]amino-1-butanol como un aceite amarillento (22,9 g, rendimiento del 85%, d.e. = 99%, determinado mediante ¹H RMN).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 0,81 (m, 6H, CH(CH₃)₂); 1,76 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2,29 (m, 1H); 2,72 (br s, 2H); 3,23-3,60 (m, 2H, CH₂OH); 4,87(d, 1 H, NCHAr₂); 6,97 (m, 2H, H arom.); 7,17 (m, 5H, H arom.); 7,41 (m, 1H, H arom.); 8,42 (s, 1H, H arom. diastereómero mayoritario, 99,5%), 8,70 (s, 1H, H arom. diastereómero minoritario, 0,5%). M⁺(ESI⁺): 271.

d) Protocolo para la desprotección de las aminas (XX)/(XX*); por ejemplo, (R)-fenil(2-piridinil)metanamina

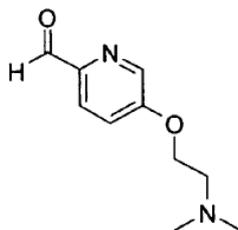


A una solución de las aminas secundarias (XX)/(XX*) resultantes del paso precedente, por ejemplo, (2R)-3-metil-2-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]amino-1-butanol (2,9 g, 10,73 mmoles) en 25 ml de MeOH/THF (9/1) se añadió metilamina al 40% en agua (10,2 ml, 118 mmoles, 11 eq). Se añadió lentamente ácido peryódico acuoso (8,3 g en 25 ml de agua) a 0°C a la solución en agitación. Esta solución espesa se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se siguió por LC/MS. Después de una noche, se añadió agua (25 ml), la mezcla se filtró y la amina se extrajo 3 veces con Et₂O. La fase orgánica se secó después con MgSO₄ y se evaporó para dar los productos deseados (IV)/(IV*); por ejemplo (R)-fenil(2-piridinil) metanamina como un aceite amarillento (2,1 g, rendimiento del 95%). Esta amina primaria cruda se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 2,19 (br s, 2H, NH₂); 5,26 (m, 1H, NCHAr₂); 7,15-7,44 (m, 7H, H arom.); 7,62 (m, 1H, H arom.); 8,58 (s, 1H, H arom.). M⁺(ESI⁺): 185.

Método B:

a) Protocolo para la formación de los intermedios aldehído (XVI*); por ejemplo, 5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridina-2-carboxaldehído (esquema 8)



Se calentó una mezcla de 3-hidroxi-6-metilpiridina (57,5 g, 0,529 moles), cloruro de 4-tosilo (110 g, 0,58 moles) y TEA (100 mL) en DMF seco (400 mL) a 110°C bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 L). El precipitado resultante se filtró, se lavó y se secó para dar [3-(4-tosiloxi)]-6-metilpiridina (102 g, 75%) cruda como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación.

A una solución de [3-(4-tosiloxi)]-6-metilpiridina (100 g, 0,38 moles) en CHCl₃ seco (2 L) se añadió MCPBA (al 50% peso/peso, 200 g, 0,57 moles) de una vez. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se lavó con solución de Na₂CO₃ al 20% (3x1 L), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 6-metil-3-(4-tosiloxi)piridina-*N*-óxido (85 g; 80%) como un sólido. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

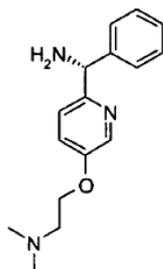
A una solución de anhídrido acético (500 mL) calentada a 90°C, se añadió 6-metil-3-(4-tosiloxi)piridina-*N*-óxido (80 g) en porciones pequeñas durante un periodo de 2h. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas bajo N₂. El anhídrido acético se destiló. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/CH₂Cl₂, de 7:3 a 3:7) para dar 3-tosiloxi-6-acetoximetilpiridina (55 g, 57%) como un líquido.

Una mezcla de 3-tosiloxi-6-acetoximetilpiridina (50 g, 0,148 moles) y NaOH (25 g, 0,62 moles) en 150 mL de agua se sometió a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl concentrado. El solvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo sólido, que se suspendió en acetato de etilo (750 mL) y se calentó a 60°C durante 30 minutos con agitación. El material suspendido se filtró y el filtrado se concentró para dar 5-hidroxi-2-hidroximetilpiridina (15 g, 80%) como un sólido amarillo pálido. Se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se agitó una mezcla de 5-hidroxi-2-hidroximetilpiridina (14 g) y MnO₂ (100 g) en alcohol isopropílico (600 mL) bajo N₂ durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo como un sólido (12 g). Se suspendió en acetona/acetonitrilo (25 mL de cada uno) y el residuo sólido se filtró. Se lavó con una mezcla fría de acetona/acetonitrilo 1:1 para dar 5-hidroxipiridina-2-carboxaldehído puro (3 g) como un sólido.

Una mezcla del 5-hidroxipiridina-2-carboxaldehído anterior (4 g, 0,032 moles), K₂CO₃ (14 g, 0,097 moles) en THF (100 mL) se calentó a 60°C durante 2 horas bajo N₂. Se preparó cloruro de 2-dimetilaminoetil reciente a partir de la correspondiente sal HCl (9,4 g, 0,06 moles) a la que se añadió gota a gota solución de NaOH al 20% (2 equivalentes) a 0°C. Después se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 60°C. La mezcla de reacción se dejó agitar 6 horas a la misma temperatura. Tras la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo esperado. Se purificó después por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de metanol en cloroformo desde el 0,1% hasta el 2%) para dar el aldehído deseado (XVI*); por ejemplo, 5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridina-2-carboxaldehído (3,25 g, 51%) como un líquido incoloro.

b) Protocolo para la preparación de aminas (IV y IV*); por ejemplo, [2-{{6-[(*R*)-amino(fenil)metil]piridin-3-il}oxi)etil] dimetilamina



Se aplicaron los pasos a) a d) descritos en el método A al aldehído (XVI*) del paso previo; por ejemplo, 5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridina-2-carboxaldehído, lo que proporcionó la amina deseada (IV, IV*), por ejemplo, [2-{{6-[(*R*)-

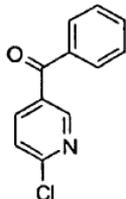
amino(fenil)metil]piridin-3-il]oxi)etil]dimetilamina (165 mg, rendimiento del 96%). Esta amina primaria cruda se usó sin purificación adicional.

M^+ (ESI⁺): 271.

5 Intermedio 2: Preparación de aminas racémicas de fórmula general (IV); por ejemplo, [(6-cloropiridin-3-il)(fenil)metil]amina; [(2-cloropiridin-4-il)(fenil)metil]amina; 5-[amino(fenil)metil] piridin-2-ol; 5-[amino(fenil)metil]-N,N-dimetilpiridin-2- amina; [(1-metilpiperidin-4-il)(fenil)metil]amina

Método A:

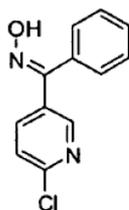
a) Protocolo para la formación de los intermedios cetona (XIX*); por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona.



10 Se disolvió un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido 6-cloronicotínico (3,151 g, 20 mmoles) en DCM seco. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de oxalilo (2,58 mL, 30 mmoles) seguido por DMF (77 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1h30, después a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron. El producto crudo se disolvió en tolueno y los solventes se evaporaron de nuevo para dar el correspondiente cloruro de ácido (XVIII*), por ejemplo, cloruro de 6-cloronicotinoilo (2,886 g, rendimiento del 82%). Se disolvió en benceno (50 mL) y se añadió AlCl₃ (5,248 g, 39,4 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (XIX*), por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona como un aceite amarillento (3,884 g, rendimiento del 67%). Se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 7,41-7,57 (m, 3H, H arom.); 7,64 (m, 1H, H arom.); 7,73-7,83 (m, 2H, H arom.); 8,08 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H, H piridina); 8,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H piridina). M^+ (ESI⁺): 218.

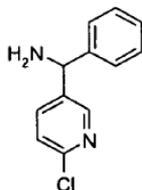
b) Protocolo para la formación de los intermedios oxima (XXXXIII*); por ejemplo, oxima de (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona.



25 La cetona producida en el paso precedente (XIX*), por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona (435 mg, 2 mmoles) se disolvió en EtOH (40 mL). Se añadieron DIEA (1,027 mL, 6 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (417 mg, 6 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Los solventes se eliminaron. La mezcla cruda resultante se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con tres partes de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar el producto deseado (XXXXIII*), por ejemplo oxima de (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona (413 mg, rendimiento del 89%). Se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 7,22-7,52 (m, 6H, H arom.); 7,75 (m, 1H, H arom.); 8,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H piridina). M^+ (ESI⁺): 233. M^- (ESI⁻): 231.

35 c) Protocolo para la reducción de la oxima a los intermedios de amina primaria (IV); por ejemplo [(6-cloropiridin-3-il)(fenil) metil]amina.

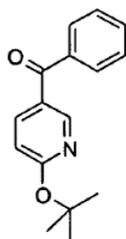


La oxima obtenida del paso precedente (XIX*), por ejemplo, oxima de (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona (368 mg, 1,58 mmoles) se disolvió en ácido acético glacial (20 mL). Se añadió Zn metálico (1,034 g, 15,8 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se siguió por LC-MS. Después de una reducción completa de la funcionalidad oxima, la mezcla de reacción se filtró y los solventes se evaporaron. El residuo crudo se disolvió en DCM y se lavó con tres partes de NaHCO₃ sat. Después se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. Se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH 20:1 con un 2% de NH₄OH) para dar el producto deseado (IV), por ejemplo, [(6-cloropiridin-3-il)(fenil)metil]amina (188 mg, rendimiento del 54%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 5,18 (s, 1H, CHNH₂); 7,14-7,32 (m, 6H, H arom.); 7,61 (dd, *J* = 3,0, 6,0 Hz, 1H, H piridina); 8,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H piridina). M⁺(ESI⁺): 219.

Método B:

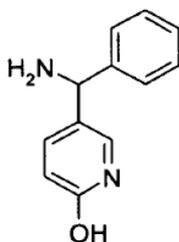
a) Protocolo para la sustitución aromática de intermedios (XIX*); por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona con alcoholato de sodio para dar intermedios cetona (XIX*); por ejemplo, (6-*tert*-butoxipiridin-3-il)(fenil)metanona.



b) En un matraz de 5 mL para reacción de microondas se añadieron NaH del 55-65% en aceite (192 mg, 4,4 mmoles) y THF seco (2 mL), seguido por el alcohol, por ejemplo, *t*-butanol. La mezcla se calentó 30 minutos a 60°C. Se disolvió el intermedio (XIX*); por ejemplo (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona (435 mg, 2 mmoles) en THF seco (2 mL) y se añadió a la disolución de alcoholato preparada previamente. Esta mezcla se calentó 40 minutos en microondas a 100°C. Cuando la reacción se completó, se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron dando el producto esperado (XIX*), por ejemplo, (6-*tert*-butoxipiridin-3-il)(fenil)metanona (191 mg, rendimiento del 37%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,62 (s, 9H, *t*Bu); 6,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H arom.); 7,42-7,53 (m, 2H, H arom.); 7,58 (m, 1H, H arom.); 7,71-7,80 (m, 2H, H arom.); 8,05 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H, H piridina.); 8,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H piridina). [M-*t*Bu+H]⁺ (ESI⁺): 200. M⁻(ESI⁻): 255.

c) Protocolo para la preparación de los intermedios amina primaria (IV); por ejemplo, 5-[amino(fenil)metil]piridin-2-ol.

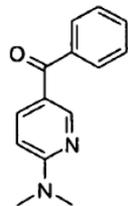


Se aplicó el protocolo descrito en el método A pasos b) y c) al intermedio (XIX*); por ejemplo, (6-*tert*-butoxipiridin-3-il)(fenil)metanona, dando la amina deseada (IV), por ejemplo, 5-[amino(fenil)metil]piridin-2-ol (160 mg, rendimiento cuantitativo). Durante el paso de reducción con Zn en AcOH, el grupo *t*-butilo se escindió, dando directamente el correspondiente piridin-2-ol. Esta amina primaria cruda se usó sin purificación adicional.

M⁺(ESI⁺): 201.

Método C:

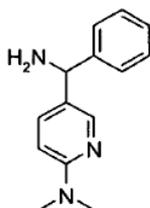
d) Protocolo para la sustitución aromática de intermedios (XIX*); por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil)metanona con amina, dando intermedios cetona (XIX*); por ejemplo, (6-*N,N*-dimetilaminopiridin-3-il)(fenil)metanona.



5 En un matraz de 5 mL para reacción en microondas, se añadió el intermedio (XIX*); por ejemplo, (6-cloropiridin-3-il)(fenil) metanona (217 mg, 1 mmol) junto con THF seco (1,5 mL) y solución 2 M de dimetilamina en THF (3 mL, 6 eq). Esta mezcla se calentó 120 minutos en microondas a 180°C. Al terminar la reacción, se añadió agua. La solución acuosa se basificó con NaOH 5 M hasta pH 8. Después se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, dando el producto esperado (XXXXVI), por ejemplo, (6-*N,N*-dimetilaminopiridin-3-il)(fenil)metanona (88 mg, rendimiento del 39%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 3,19 (s, 6H, NMe₂); 6,56 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H, H arom.); 7,40-7,49 (m, 2H, H arom.); 7,53 (m, 1H, H arom.); 7,68-7,76 (m, 2H, H arom.); 8,04 (dd, *J*= 3,0, 9,0 Hz, 1H, H piridina.); 8,60 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H, H piridina). M⁺ (ESI⁺): 227.

15 e) Protocolo para la preparación de intermedios amina primaria (IV); por ejemplo, 5-[amino(fenil)metil]-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina.

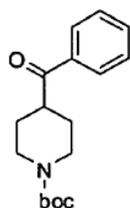


Se aplicó el protocolo descrito en el método A, pasos b) y c) al intermedio (XXXXVI); por ejemplo, (6-*N,N*-dimetilaminopiridin-3-il)(fenil)metanona, dando la amina deseada (IV), por ejemplo, 5-[amino(fenil)metil]-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (136 mg, rendimiento del 83%). Esta amina primaria cruda se usó sin purificación adicional.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 2,13 (br s, 2H, NH₂); 2,99 (s, 6H, NMe₂); 5,06 (s, 1H, CHNH₂), 6,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H arom.); 7,10-7,41 (m, 6H, H arom.); 8,09 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H, H piridina). M⁺ (ESI⁺): 228.

Método D:

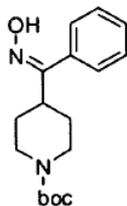
a) Protocolo para la protección boc de los intermedios amino cetona (XIX*); por ejemplo, fenil(piperidin-4-il)metanona.



25 b) Se resuspendió en intermedio amino cetona XIX*, por ejemplo clorhidrato de fenil(piperidin-4-il)metanona (1,129 g, 5 mmoles) en DCM (25 mL). Se añadió DIEA (0,94 mL, 5,5 mmoles) y la mezcla no homogénea resultante se enfrió a 0°C. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,20 g, 5,5 mmoles) como un sólido. La mezcla se agitó 5 minutos a 0°C y 1h a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, se lavó con solución acuosa de HCl 1 N, después con NaHCO₃ sat., salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar, se obtuvo el producto esperado (XIX*), por ejemplo, 4-benzoilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,333 g, rendimiento del 92%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,44 (s, 9H, Boc); 1,59-1,76 (m, 2H); 1,76-1,88 (m, 2H), 2,87 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 4,14 (m, 2H); 7,41-7,49 (m, 2H, H arom.); 7,55 (m, 1H, H arom.); 7,88-7,95 (m, 2H, H arom.). [M-tBu+H]⁺ (ESI⁺): 234. M⁺(ESI⁺): 288.

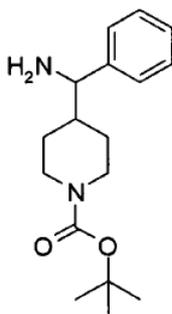
c) Protocolo para la formación del intermedio oxima (XXXXIII*); por ejemplo, 4-[(Z)-(hidroxiimino)(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



5 Se siguió el procedimiento descrito en el método A paso b), a partir del intermedio XVIII*, por ejemplo, 4-benzoilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,46 mmoles), dando el producto deseado XXXXIII*, por ejemplo, 4-[(Z)-(hidroxiimino)(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con un rendimiento del 94% y pureza del 97% por HPLC. Se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,42 (s, 9H, Boc); 1,35-1,58 (m, 2H); 1,58-1,84 (m, 2H), 2,62 (m, 1H, isómero mayoritario), 2,63-2,82 (m, 2H); 3,39 (m, 1H, isómero minoritario); 4,12 (m, 2H); 7,20-7,51 (m, 5H, H arom.). $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ (ESI $^+$): 249. M^+ (ESI $^-$): 303.

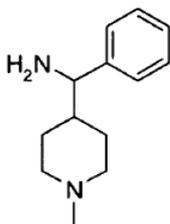
d) Protocolo para la reducción del intermedio oxima XXXXIII* en la amina primaria (IV); por ejemplo, 4-[amino(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



15 El intermedio oxima XXXXIII*, por ejemplo, 4-[(Z)-(hidroxiimino)(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se disolvió en MeOH. Se añadió Pd/C (10%) y la mezcla se colocó bajo 30 bares de H_2 durante la noche. Al completarse la reducción, la solución se filtró a través de celite y los solventes se evaporaron, dando la amina primaria cruda. Se disolvió en Et_2O y se extrajo con 3 partes de HCl 1 N. Las fracciones ácidas combinadas se lavaron con una parte de Et_2O . Se basificó después con NaOH 5 N. La fase acuosa básica se extrajo con 3 partes de éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron, dando la amina primaria IV, por ejemplo, 4-[amino(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (729 mg, rendimiento del 68%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 0,93-1,30 (m, 2H); 1,42 (s, 9H, Boc); 1,62 (m, 1H); 1,82-1,98 (m, 2H); 2,59 (m, 2H), 3,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 4,10 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 5H, H arom.). M^+ (ESI $^+$): 291.

25 e) Protocolo para la reducción del grupo boc a amina terciaria (XXXII); por ejemplo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenilmetanamina.



30 Se disolvió el intermedio XXXI, por ejemplo, 4-[amino(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,44 mmoles) en THF seco (50 mL). Se añadió LiAlH_4 (261 mg, 6,89 mmoles) en porciones. La reacción se calentó a reflujo durante la noche. Al completarse la reacción, se extinguió con la adición gota a gota de agua (5 mL), seguido por NaOH 1 N (5 mL) y H_2O (5 mL). La suspensión así obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, dando el producto crudo. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH 20:1 con

NH₄OH al 2%) para dar la amina terciaria XXXII, por ejemplo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenilmetanamina (444,6 mg, rendimiento del 63%).

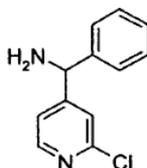
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,12-1,53 (m, 4H); 1,62 (br s, 2H, NH₂); 1,77 (m, 1 H); 1,83-2,03 (m, 2H); 2,22 (s, 3H, CH₃); 2,75 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,18-7,35 (m, 5H, H arom.). M⁺ (ESI⁺): 204.

- 5 f) Separación de enantiómeros del intermedio (XXXII); por ejemplo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenilmetanamina, mediante cromatografía en soporte quiral.

10 Ambos enantiómeros del intermedio XXXII, por ejemplo, 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1-fenilmetanamina (5,00 g), se separaron en columna quiral (Chiracell OD-H, 250 mm x 20 mm, granulometría de 5 µm, Chiral Technologies Europe). Dividida en 35 inyecciones, el enantiómero (R) (2,344 g, t.r. = 5,897 min) y el enantiómero (S) (2,552 g, t.r. = 7,898 min) se aislaron ambos con un e.e. > 99,8% (determinado en Chiracell OD-H, 250 mm x 20 mm, granulometría de 5 µm analítica, Chiral Technologies Europe) y un rendimiento del 98%. Se estableció la configuración absoluta de cada enantiómero mediante correlación con la actividad biológica de los productos finales, sabiendo que los productos XXXII que llevan bencilamina (S)-2-sustituida eran más activos que los que llevan bencilamina (R)-2-sustituida.

1-(2-cloropiridin-4-il)-1-fenilmetanamina

- 15 Siguiendo el método general A, a partir de ácido 2-cloroisonicotínico, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62%.

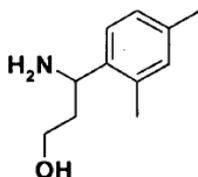


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,69 (s, 2H, NH₂); 5,08 (s, 1H, CHNH₂); 7,12-7,31 (m, 6H, H arom.); 7,34 (br s, 1H, H piridina.); 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H, H piridina). M⁺(ESI⁺): 219. M⁺(ESI⁻): 217.

- 20 Intermedio 3: Preparación de amino alcoholes de fórmula general (XXVI); por ejemplo, 3-amino-3-(2,4-dimetilfenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2-fluorofenil)-1-propanol; 3-amino-3-(4-fluorofenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2,6-difluorofenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2-metilfenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2-metoxifenil)-1-propanol; 3-amino-3-(4-metilfenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2,3-difluorofenil)-1-propanol; 3-amino-3-(4-metilfenil)-1-propanol; 3-amino-3-(4-metoxifenil)-1-propanol; 3-amino-3-(2,4-dimetilfenil)-1-propanol.

25 Método A:

- 30 A una suspensión de borohidruro de sodio (0,585 g, 15,47 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió el correspondiente aminoácido (XXV), por ejemplo, 3-(2,4-dimetilfenil)-β-alanina (1,25 g, 6,45 mmoles) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera inerte y se enfrió a cero grados en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de yodo (1,64 g, 6,45 mmoles) disuelto en THF seco (10 ml) durante un periodo de 30 minutos lo que produjo un desprendimiento vigoroso de hidrógeno. Después de terminar la adición de yodo y cesar el desprendimiento de gas, el matraz se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se añadió metanol (100 ml) con cuidado hasta que la mezcla se volvió transparente. Después de agitar durante 30 minutos más, el solvente se eliminó, rindiendo una pasta blanca que se disolvió mediante adición de 150 ml de KOH acuoso al 20%. La solución se agitó durante 4 horas y se extrajo con DCM (3x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar los compuestos aminoalcohol deseados (XXVI), por ejemplo, 3-amino-3-(2,4-dimetilfenil)-1-propanol como un aceite amarillento (0,85 g, 74%).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,82 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,50 (brs, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H)

Método B:

Se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2,5 ml de una solución 1 M en THF) al aminoácido (XXV), por ejemplo, 3-(2-fluorofenil)-β-alanina (272 mg, 1,65 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se extinguió con 0,6 ml de agua, 0,6 ml de NaOH 1 N y 0,6 ml de agua. La suspensión así obtenida se filtró, se secó con un cartucho de Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Este producto crudo (XXVI), por ejemplo, 3-amino-3-(2-fluorofenil)-1-propanol (131 mg, 69%) se utilizó directamente en el siguiente paso.

Método C:

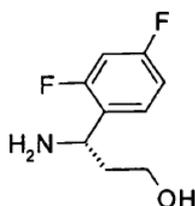
Preparación de aminas de fórmula general (IV*)/IV** por resolución enzimática; por ejemplo, (S)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol y (R)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol

a) Resolución enzimática:

Se suspendió 3-amino-(2,4-difluorofenil)-1-propanoato de etilo (5,3 g, 23 mmoles) en un tampón fosfato (15 ml, pH = 8,2) y se agitó suavemente antes de la adición de lipasa Amano PS (313 mg). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente y el pH se mantuvo a 8,2 mediante adición de NaOH 1 N cuando fue necesario. La saponificación se siguió mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK AD; hexano/ISOH/TEA 95:5:0,1) y la reacción se paró justo antes de terminarse el consumo del enantiómero S. La mezcla se filtró y se añadió NaOH 1 N al filtrado, que se extrajo después dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para dar 2,72 g del R-etil-3-amino-(2,4-difluorofenil)-1-propanoato puro (HPLC quiral: Tr = 9,8 min; ee = 99%); ¹H RMN (CDCl₃): 7,40 (m, 1H); 6,80 (m, 2H); 4,60 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,25 (m, 3H). La fase acuosa se liofilizó y se redisolvió en HCl 1 N. Se filtró a través de un cartucho SCX, se suspendió en MeOH/ACN 3:1, se filtró y concentró para dar el ácido S-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanoico puro como un polvo blanco agradable (¹H RMN (D₂O): 7,43 (q, 1H); 7,00 (m, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,25 (s, 2H); 3,00 (m, 2H). La pureza enantiomérica del ácido se controló mediante la preparación del derivado éster metílico con TMS-diazometano y análisis de HPLC quiral usando una columna CHIRACEL OH-D con hexano/ISOH/TEA 95:5:0,1 como eluyente. Tr (enantiómero S) = 10,0 minutos; Tr (enantiómero R) = 9,4 minutos: ee del enantiómero S descrito anteriormente = 95,5%.

b) Reducción al alcohol

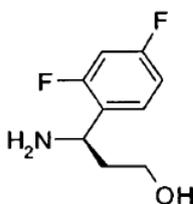
(S)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol



Se obtuvo (S)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol siguiendo el método general C descrito para el intermedio 2 a partir del ácido (S)-3-amino-(2,4-difluorofenil)-1-propanoico.

¹H RMN (CDCl₃): 7,30 (m, 1H); 6,83 (m, 2H); 4,37 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 1,90 (m, 4H).

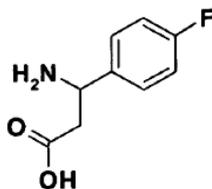
(R)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol



Se obtuvo (R)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-1-propanol siguiendo el método general B descrito para el intermedio 2 a partir del (R)-3-amino-(2,4-difluorofenil)-1-propanoato de etilo.

Método D:

5 Se disolvió el aminoácido (XXV), por ejemplo, 3-(4-fluorofenil)-β-alanina (1 eq) en THF seco (30 vol.) y se añadió BH₃.DMS (2,5 eq). Las mezclas se sometieron después a reflujo entre 2h00 y 24h00 hasta la desaparición total del material de partida por análisis de LC-MS. La reacción se extinguió luego añadiendo MeOH lentamente y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron después mediante evaporación y se añadieron 15 ml de solución acuosa de KOH (20%). Los compuestos se extrajeron después con DCM y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el DCM se eliminó. Los rendimientos de los compuestos deseados (XXVI), por ejemplo, 3-(4-fluorofenil)-β-alanina, variaron entre el 70 y el 90%.



10 ¹H RMN (360 MHz, DMSO); 1,53 (s, 9H), 3,62-3,63 (d, 2H), 5,33-5,44 (s, 2H), 7,10 (t, 1H), 8,94 (s, 1H).

De forma similar, usando uno de estos tres métodos, y empezando de los aminoácidos comerciales apropiados (XXV), se obtuvieron los siguientes intermedios amino alcoholes (XXVI) relacionados:

3-amino-3-(2,6-difluorofenil)-1-propanol

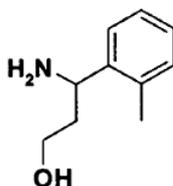
15 Siguiendo el método general B, a partir de 3-(2,6-difluorofenil)-β-alanina, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 60%.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,71 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,44 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,19 (m, 1H).

3-amino-3-(2-metilfenil)-1-propanol

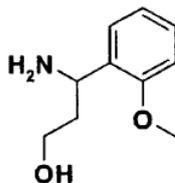
20 Siguiendo el método general B, a partir de 3-(2-metilfenil)-β-alanina, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 80%.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,07 (brs, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 9,0 y 3,8 Hz, 1H), 7,08-7,38 (m, 4H).

3-amino-3-(2-metoxifenil)-1-propanol

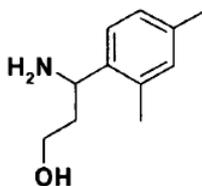
25 Siguiendo el método general B, a partir de 3-(2-metoxifenil)-β-alanina, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 70%.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,77 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,50 (brs, 2H), 3,78 (m, 5H), 4,39 (dd, $J = 9,8$ y $3,8$ Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).

3-amino-3-(2,4-dimetilfenil)-1-propanol

5 Siguiendo el método general B, a partir de 3-(2,4-dimetilfenil)- β -alanina, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 88%.

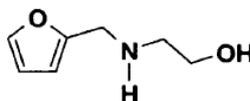


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,82 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,50 (brs, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)

10 Intermedio 4: Preparación de aminas secundarias no comerciales; por ejemplo, 2-[(2-furilmetil)amino]etanol; 3-(metilamino) propanoato de metilo

Método A:

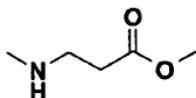
15 Se añadieron juntos un aldehído, por ejemplo, 2-furfuraldehído (2 g, 20,82 mmoles) y una amina, por ejemplo, 2-aminoetanol (1,65 g, 27,06 mmoles) en una mezcla de TMOF:DCE 1:1 (50 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a cero grados. Se añadió el agente reductor $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,18 g, 29,14 mmoles) en 4 porciones posteriores durante un periodo de 5 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los solventes se eliminaron de la reacción al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (150 ml) y solución saturada de bicarbonato (50 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato (50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. Se obtuvieron las aminas secundarias deseadas, por ejemplo, 2-[(2-furilmetil) amino]etanol, como un aceite amarillento (1,82 g, 62%).



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,71 (m, CH_2N , 2H), 3,25 (s, CH_2N , 2H), 3,65 (m, CH_2O , 2H), 4,98 (s, NH, 1H), 6,16 (s amplio, CH=, 1H), 6,25 (s amplio, CH=, 1H), 7,3 (s amplio, CH=, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 142,5; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 140,1.

Método B:

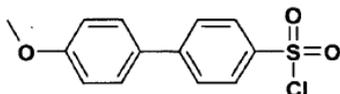
25 Se disolvió acrilato de metilo (3,1 g, 1 eq, 36 mmoles) en CHCl_3 (50 ml) y se añadió metilamina (1,68 g, 1,5 eq, 56 mmoles) de una vez. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 40°C durante 12 horas. Los solventes se evaporaron con bomba para dar un aceite amarillento, 3-(metilamino)propanoato de metilo (3,6 g, rendimiento del 85,3%).



30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,50 (s, CH_3N , 3H), 2,51 (m, CH_2N , 2H), 2,85 (m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, 2H), 3,69 (s, CH_3O , 3H).

Intermedio 5: Preparación de cloruros de sulfonilo (VI) y/o ácidos sulfónicos (X) no comerciales; por ejemplo, cloruro de 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 3'-metil[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; cloruro de 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo; 4-(3-piridinil)bencenosulfonato de sodio



Método A:

a) Ácido 4-metoxifenilborónico

10 A una solución de 4-bromoanisol (100 g, 0,53 moles) en THF seco (1 L), se añadió lentamente BuLi (494 ml, 0,64 moles) a -78°C y se agitó durante 2 horas. A esto se añadió lentamente borato de n-butilo (147 g, 0,64 moles) durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de terminar, la mezcla de reacción se extinguió con agua (400 ml), se acidificó con HCl 1,5 N y se filtró el precipitado sólido. El sólido se lavó con agua y se secó para dar ácido 4-metoxifenilborónico (75 g, 92%).

15 b) Ácido 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfónico

Una mezcla de ácido 4-metoxifenilborónico (35 g, 0,23 moles), 4-bromobencenosulfonato de sodio (50 g, 0,19 moles) y Na_2CO_3 (200 g) se recogieron en tolueno (1000 ml) y agua (500 ml). A esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 g, 0,011 moles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió, el residuo sólido se eliminó por filtración, se lavó con tolueno y se acidificó con HCl 6 N. El precipitado sólido se filtró y se secó para dar ácido 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfónico (45 g, 88%).

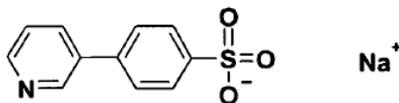
20 c) Cloruro de 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo

A una mezcla de ácido 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfónico (30 g, 0,11 moles) y cloruro de tionilo (90 ml), se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. El exceso de cloruro de tionilo se destiló y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/ CHCl_3 , 1:1) para dar cloruro de 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo (30 g, 95%).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 3,9 (CH_3O , s, 3H), 7,31 (sistema AB, $J = 6\text{Hz}$, $2x\text{H}^7$, $2x\text{H}^6$), 7,95 (sistema AB, $J = 6\text{Hz}$, $2x\text{H}^2$, $2x\text{H}^3$); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 283,2; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 281,6

De forma similar, usando los ácidos borónicos y bromuros de arilo comerciales apropiados, se obtuvieron otros cloruros de sulfonilo relacionados como se menciona anteriormente.

30



Método B:

a) 4-bromobencenosulfonato de isobutilo

35 Se suspendió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (850 g, 0,19 moles) en 2-propanol (45 ml, 3 eq) y la suspensión se enfrió a menos de 10°C . Se añadió piridina (32 ml, 2 eq) en porciones mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C . Después de completar la reacción (aprox. 3 horas), se añadieron 11 ml de ácido acético glacial, seguido por 250 ml de metil *tert*-butil éter (MTBE). Las fases se separaron y la fase orgánica rica se lavó sucesivamente con 125 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se intercambió a hexano el solvente de la solución MTBE rica (es decir, adición de hexano con destilación concurrente de MTBE) para inducir la cristalización. La suspensión de cristal se filtró, se lavó y se secó al vacío a no más de 25°C para dar 48 g (rendimiento del 87%) de 4-bromobencenosulfonato de isobutilo.

40

b) *Ácido 4-(isobutoxisulfonyl)fenilborónico*

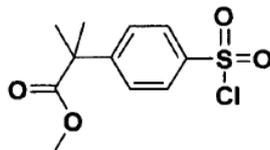
A una solución de 4-bromobenzenosulfonato de isobutilo (56 g, 200 mmoles) en 280 ml de THF se añadió borato de triisopropilo (84 ml, 1,82 eq) y la mezcla de reacción se enfrió a menos de -65°C. A la solución enfriada, se añadió lentamente n-butillitio (144 ml, 0,9 eq, 1,07 M en hexanos) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 0,5 horas y después se extinguió con ácido sulfúrico 1 M (200 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta aprox. 20°C. Las fases se separaron y la fase orgánica rica que contenía 35 g (rendimiento del 92%) de ácido 4-(isobutoxisulfonyl)fenilborónico se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

c) *4-(3-piridinil)benzenosulfonato de sodio*

La solución de THF-hexano-MTBE que contenía 23 g (93,3 mmoles) de ácido 4-(isobutoxisulfonyl)fenilborónico se concentró a una concentración de aprox. 7 ml/g. Una parte de esta solución que contenía aprox. 4,7 g (19 mmoles, 0,26 eq) se añadió a una solución de 15,4 g (75 mmoles) de 3-yodopiridina disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano desgasificado. A esta solución, se añadieron tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0) (0,5 g, 0,6% molar) y solución acuosa de carbonato de sodio desgasificada (300 ml, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a aprox. 50°C para iniciar la reacción de acoplamiento. Durante la reacción, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,5 g por adición) y concentrado orgánico rico que contenía ácido 4-(isobutoxisulfonyl)fenilborónico (4,7 g, 0,26 eq por adición) en varias porciones hasta que se consumió toda la 3-yodopiridina. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a aprox. 55°C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró y lavó con metil *tert*-butil éter. El pH de la solución acuosa rica en producto se ajustó a aprox. 4, se trató con ácido tritriacianúrico (1 g) y se filtró para eliminar los subproductos que contenían Pd. El pH de la solución acuosa rica en producto se ajustó a aprox. 7 y se saturó con NaCl sólido (118 g) para iniciar la cristalización del producto. El producto cristalizado por saturación de sales se secó al vacío a menos de 70°C. Para la recristalización, el producto seco se disolvió en 350 ml de etanol de graduación 190 a aprox. 75°C. La solución se filtró y se concentró a aprox. 100 ml y se enfrió a aprox. 30°C para iniciar la cristalización. Se añadieron alrededor de 200 ml de MTBE para maximizar el rendimiento. La suspensión de cristal se filtró, se lavó y secó al vacío a menos de 70°C para dar 13,4 g (rendimiento del 70%) de 4-(3-piridinil)benzenosulfonato de sodio.

¹H RMN (300 MHz, DMSO); 7,45 (sistema AB, J = 6Hz, 2xH³, 2xH⁴), 7,8 (dd, J = 4Hz, J = 6Hz, H¹⁰), 8,71 (dd, J = 7Hz, J = 1Hz, H¹¹), 8,81 (dd, J = 6Hz, J = 1Hz, H⁹), 9,19 (d, J = 1 Hz, H⁷); M⁺(ESI⁺): 236,2; M⁻(ESI⁻): 234,2.

Se obtuvieron otros cloruros de sulfonylo o ácidos de sulfonylo relacionados como se menciona anteriormente tales como el éster metílico del ácido 4-(clorosulfonyl)-alfa,alfa-dimetilbencenoacético

**Método C:**a) *Éster metílico del ácido 2-metil-2-fenilpropanoico*

Se disolvió el ácido 2-metil-2-fenilpropanoico (1,045 g, 6,36 mmoles) en 10 mL de tolueno/MeOH (1:1). Se añadió trimetilsilil) diazometano (9,54 mL en una solución 2 M en hexano, 19,08 moles, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después la solución se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat. y se secó sobre MgSO₄. El solvente se evaporó para dar un incoloro (1,1 g, rendimiento cuantitativo).

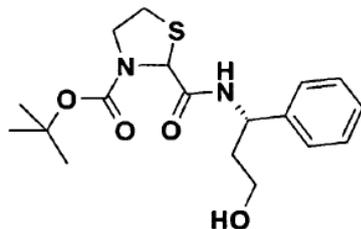
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,22-7,34 (m, 5H); 3,66 (s, 3H); 1,59 (s, 6H).

b) *Éster metílico del ácido 4-(clorosulfonyl)-alfa,alfa-dimetil-bencenoacético*

Se disolvió el éster metílico del ácido 2-metil-2-fenilpropanoico (1,1 g, 6,17 mmoles) en 20 mL de DCM anhidro y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota el ácido clorosulfónico (2,05 mL, 30,86 mmoles, 5 eq) disuelto en 10 mL de DCM anhidro durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante adición de hielo y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl sat, se secó sobre MgSO₄, se evaporó para dar un aceite (1 g, rendimiento: 59%, pureza por HPLC: 84%)

¹H RMN (CH₂Cl₂) δ 7,99 (d, J = 9,1, 2H); 7,58 (d, J = 8,7, 2H); 3,69 (s, 3H); 1,56 (s, 6H). MS (ESI⁻): 275,15

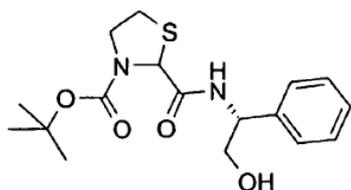
Intermedio 6: Intermedios de tiazolidina de fórmula general (V); por ejemplo, 2-(((1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]amino}carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



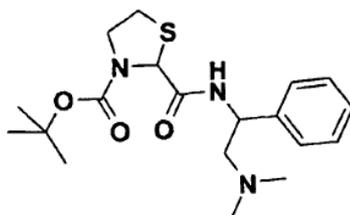
5 Se disolvió ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (III) comercial (1 g, 4,29 mmoles) en THF seco (50 ml). Se colocó un agitador mecánico en el matraz y la solución se agitó vigorosamente. La solución se enfrió a -25°C y se añadió *N*-metilmorfolina (1,084 g, 10,72 mmoles) en THF seco (5 ml). Se añadió después gota a gota una solución de clorofornato de isobutilo (0,615 g, 4,5 mmoles) en THF seco (10 ml) durante un periodo de 10 minutos con agitación vigorosa continuada, manteniéndose la exoterma de la reacción a la temperatura óptima de -25°C mediante el uso de un baño de acetona seca. Después de completar la adición del clorofornato, la mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 30 minutos después de lo cual se añadió gota a gota una amina (IV)/(IV*), por ejemplo, (3S)-3-amino-3-fenil-1-propanol (0,778 g, 5,14 mmoles) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), bicarbonato saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Los orgánicos se secaron después con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto (V), por ejemplo, 2-(((1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]amino}carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo finalmente como una espuma blanca (1,5 g, 95%). El intermedio antipodal 2-(((1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]amino} carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo, así como el intermedio racémico 2-(((3-hidroxi-1-fenilpropil]amino} carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo se hicieron según el mismo protocolo, a partir de (3R)-3-amino-3-fenilpropan-1-ol o 3-amino-3-fenilpropan-1-ol, respectivamente.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,72 (s, 9H), 2,1-2,55 (m, CH₂, 2H), 3,2-3,6 (m, CH₂S, 2H) 3,9-4,25 (m, CH₂O, CH₂N, 4H), 5,49 (m, CH, 1H), 5,51 (s, CH, 1H), 6,85 (s amplio, NH, 1H), 7,5-7,7 (m, CH(Ar), 5H); M⁺(ESI⁺): 367,1.

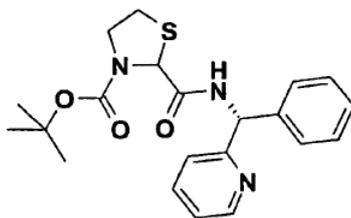
Según el método general expuesto anteriormente para la síntesis de los intermedios 6, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (III) comercial y las aminas (IV) comerciales apropiadas, se obtuvieron los siguientes intermedios relacionados (V):



25 2-(((1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,7 (s, 9H), 3,2-3,6 (m, CH₂S, 2H), 3,7-4,0 (m, CH₂O, CH₂N, 4H), 5,1 (m, CH, 1H), 5,5 (s, CH, 1H), 6,8 (s amplio, NH, 1H), 7,5-7,7 (m, CH(Ar), 5H); M⁺(ESI⁺): 353,4.

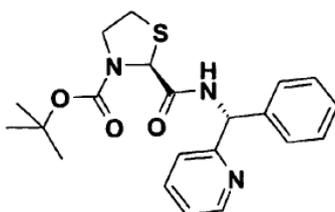


30 2-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil]amino}carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,4 (s, 9H), 2,28 (s, CH₃N, 6H), 2,4-2,7 (m, CH₂N, 2H), 2,9-3,3 (m, CH₂S, 2H), 3,7-4,0 (m, CH₂N, 2H), 4,85 (m, CH, 1H), 5,3 (s amplio, CH, 1H), 7,2-7,4 (m, CH(Ar), 5H); M⁺(ESI⁺): 380,5.



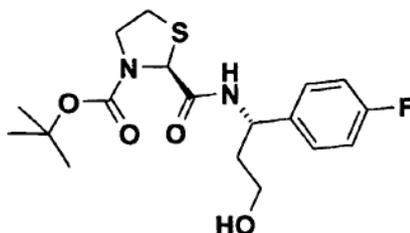
2-(((R)-fenil(2-piridinil)metil)amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,5 (m, 9H), 3,2-3,4 (m, CH_2S , 2H), 3,7-4,0 (m, CH_2N , 2H), 5,3 (m, CH, 1H), 6,1 (s, CH, 1H), 6,8 (s amplio, NH, 1H), 7,0-7,3 (m, CH(Ar), 7H), 7,6 (m, CH(Pir), 1H), 8,1 (m, CH(Pir), 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 400,2.

5



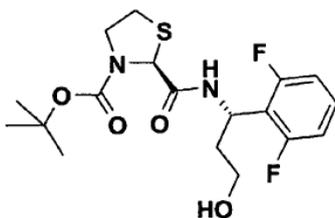
(2S)-2-(((1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil)amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,5 (m, 9H), 3,2-3,45 (m, CH_2S , 2H), 3,7-3,9 (m, CH_2N , 2H), 5,3 (m, CH, 1H), 6,1 (s, CH, 1H), 6,8 (s amplio, NH, 1H), 7,0-7,3 (m, CH(Ar), 7H), 7,6 (m, CH(Pir), 1H), 8,1 (m, CH(Pir), 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 400,2. CH(Pir), 1H; $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 400,5.

10



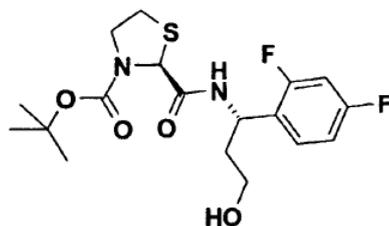
(2S)-2-(((1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)amino) carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,5 (s, 9H), 2,1-2,52 (m, CH_2 , 2H), 3,25-3,6 (m, CH_2S , 2H), 3,9-4,15 (m, CH_2O , CH_2N , 4H), 5,45 (m, CH, 1H), 5,50 (s, CH, 1H), 6,75(s amplio, NH, 1H), 7,5-7,6 (m, CH(Ar), 4H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 385,5.

15

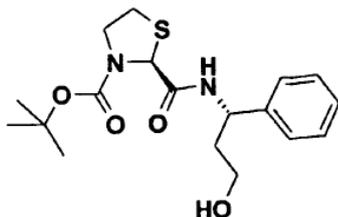


(2S)-2-(((1S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxi-propil)amino) carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,7 (s, 9H), 2,1-2,5 (m, CH_2 , 2H), 3,2-3,5 (m, CH_2S , 2H), 3,9-4,15 (m, CH_2O , CH_2N , 4H), 5,40 (m, CH, 1H), 5,45 (s, CH, 1H), 6,8 (s amplio, NH, 1H), 7,5-7,5 (m, CH(Ar), 3H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 403,2

20



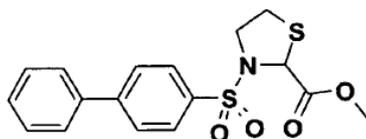
(2S)-2-([(1S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]amino) carbonil-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,65 (s, 9H), 2,1-2,55 (m, CH_2 , 2H), 3,2-3,56 (m, CH_2S , 2H), 3,9-4,27 (m, CH_2O , CH_2N , 4H), 5,46 (m, CH, 1H), 5,6 (s, CH, 1H), 6,8 (s amplio, NH, 1H), 7,5-7,7 (m, CH(Ar), 4H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 403,8.



5

(2S)-2-([(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]amino)carbonil-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,7 (s, 9H), 2,1-2,5 (m, CH_2 , 2H), 3,2-3,6 (m, CH_2S , 2H), 3,9-4,25 (m, CH_2O , CH_2N , 4H), 5,47 (m, CH, 1H), 5,49 (s, CH, 1H), 6,85 (s amplio, NH, 1H), 7,5-7,7 (m, CH(Ar), 5H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 367,2.

10 Intermedio 7: por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxilato de metilo



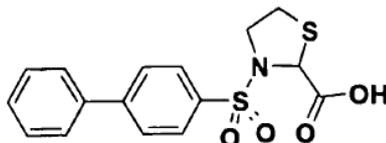
15

20

Se disolvió el clorhidrato del éster metílico del ácido 1,3-tiazolidina-2-carboxílico (IX) comercial (3 g, 16,33 mmoles) en DCM seco (50 ml) y la solución se enfrió a cero grados. Se añadió trietilamina (4,96 g, 49 mmoles) en DCM (10 ml) seguido por cloruro de sulfonilo (4,13 g, 16,33 mmoles) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió resina de poliestireno de aminometilo (1 g, 3,3 mmol/g) a la mezcla de reacción y se agitó durante dos horas antes de filtrar con bomba. La solución orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó después con sulfato de magnesio y se concentró al vacío (rendimiento crudo del 70%). La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos dio el compuesto deseado como un sólido blanco, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxilato de metilo (2,98 g, rendimiento del 50%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,7-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,7 (s, CH_3O , 3H), 3,8-4,0 (m, CH_2N , 2H), 5,2 (m, CH, 1H), 5,5 (s, CH, 1H), 7,4-8,0 (m, CH(Ar), 9H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 362,5.

Intermedio 8: Intermedios de tiazolidina de fórmula general (VIII); por ejemplo, ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico y



25

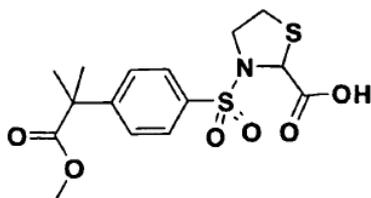
Método A:

30

Se trató una solución de ácido 1,3-tiazolidina-2-carboxílico (VII) (6,0 g, 45,1 mmoles, 1 eq) en dioxano (60 ml, 10 vol.), solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (90 ml, 15 vol.) y agua (50 ml, 8,3 vol.) a temperatura ambiente durante 50 minutos con una solución de un cloruro de sulfonilo (VI), por ejemplo, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo (12,0 g, 47,5 mmoles, 1,05 eq) en dioxano (50 ml, 8,3 vol. con respecto a la carga de tiazolidina). La suspensión blanca

espesa resultante se agitó (mal) durante 2,5 horas, cuando la CCF (sílice, EtOAc/hexano 1:1, 1% de AcOH) mostró una cantidad insignificante de cloruro de sulfonilo restante. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se filtró, los sólidos se lavaron con agua (50 ml) y la torta de filtración se absorbió "seca" durante la noche. La torta de filtración húmeda (32 mg) se agitó en agua (165 ml) y dioxano (160 ml), y se calentó a aprox. 60°C, dando una solución incolora transparente (pH, aprox. 7), que se agitó a alrededor de esta temperatura mientras se añadía HCl 2 M (13 ml) para dar un pH de 2. La suspensión resultante se agitó mientras se enfriaba a 10°C, se envejeció durante unos minutos y después se filtró y los sólidos se lavaron con agua (3 x 20 ml). El producto de estructura general (VIII), por ejemplo, ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, se secó al vacío a 45°C dando 11,01 g (70%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆); 2,6-3,1 (m, CH₂S, 2H), 3,6-3,9 (m, CH₂N, 2H), 5,45 (s, CH, 1H), 7,4-8,0 (m, CH(Ar), 9H); M⁺(ESI⁻): 348,0.



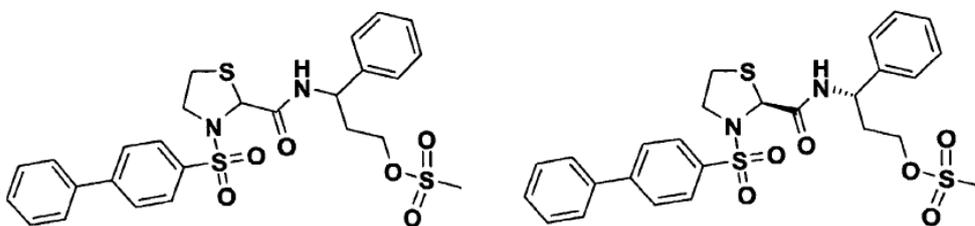
Siguiendo el mismo método A, empezando del éster metílico del ácido 4-(clorosulfonil)-alfa,alfa-dimetilbencenoacético, se obtuvo el compuesto ácido 3-[[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]sulfonil]-2-tiazolidinacarboxílico con un rendimiento del 63% y una pureza por HPLC del 93%.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,83 (d, Jd = 8,67, H); 7,50 (d, Jd = 8,67, 2H); 5,47 (s, 1H); 3,78-3,90 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,19 (td, Jt = 6,03, Jd = 10,55, 1H); 2,80 (td, Jt = 6,41, Jd = 10,55, 1H); 1,61 (s, 6H)

Método B:

Se preparó una solución que contenía el intermedio 6, por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,5 mmoles, 1 eq) en DCM seco (50 ml). El matraz se enfrió a -20°C en un baño de acetona seca. Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (5,55 g, 22,0 mmoles) en DCM seco (30 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución de HCl 1 M (2 x 50 ml) y con salmuera (50 ml) antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrar y eliminar el solvente al vacío. El producto deseado de estructura general (VIII), por ejemplo, ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, se aisló como un polvo blanco (1,8 g, 94%).

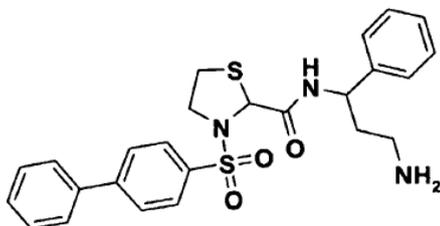
Intermedio 9: Intermedios de tiazolidina de fórmula general (XXVIII); por ejemplo, metanosulfonato de (3S)-3-([(2S)-3-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil) amino)-3-fenilpropilo; metanosulfonato de 3-([(3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo.



Se disolvieron los intermedios de estructura general (XXVI), por ejemplo, (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida o 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (3,5 g, 7,25 mmoles), en DCM seco (20 ml) a 0°C y se añadió TEA (2,2 g, 21,76 mmoles) seguido por MsCl (1 g, 8,7 mmoles) en 10 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y los solventes se evaporaron. Los productos crudos de estructura general (XXVIII), por ejemplo metanosulfonato de (3S)-3-([(2S)-3-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil) amino)-3-fenilpropilo y metanosulfonato de 3-([(3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil) amino)-3-fenilpropilo se utilizaron directamente para la siguiente reacción.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 2,0-2,25 (m, 2H), 2,25-2,8 (m, CH₂S, 2H), 2,87 (s amplio, CH₃, 3H), 3,5-4,2 (m, CH₂N, CH₂O, 4H), 5,03 (m, CH, 1H), 5,15 (s amplio, CH, 1H), 7,2-8,0 (m, CH(Ar), 14H).

Intermedio 10: Intermedios de tiazolidina de fórmula general (XXXI); por ejemplo, (2S)-N-([1S]-3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida y N-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.



- 5 a) *Reacción de Mitsunobu usando ftalimida, por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.*

10 Se disolvieron intermedios de fórmula general (XXVI), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (1,0 g, 1,0 eq, 2,07 mmoles) en 20 ml de THF seco bajo nitrógeno. Se añadieron después ftalimida (395 mg, 1,5 eq, 2,69 mmoles), dietilazodicarboxilato (470 mg, 1,5 eq, 2,69 mmoles) y trifetilfosfina unida a polímero (1,0 g, 1,5 eq, 2,70 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina de trifetilfosfina se filtró y la solución de THF se evaporó al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó dos veces con una solución saturada de carbonato de sodio y después agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (7/3) como eluyente, para obtener los productos deseados, por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida con un rendimiento del 57% como un aceite blanco con una pureza del 96% por HPLC.

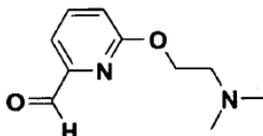
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 2,10-2,40 (m, 2H, CH₂), 2,509-2,61 (m, 1H, CH₂S), 2,90-3,30 (m, 1H, CH₂S), 3,69-3,93 (m, 4H, CH₂N), 5,06 (m, 1H, CH), 5,32 (s, 1H, CH), 6,39 (m, 1H, NH), 7,05-7,67 (m, 16H, CH(Ar)), 7,71-7,81 (m, 2H, CH(Ar)); M⁺(ESI⁺): 612,6; M⁻(ESI⁻): 610,71.

- 20 b) *Hidrazinolisis, por ejemplo, N-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida*

25 Los intermedios del paso anterior, por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (400 mg, 1,0 eq, 0,65 mmoles) se disolvieron en una mezcla de EtOH/THF (15/1) a temperatura ambiente. Se introdujeron 1,5 ml de hidracina y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 12 horas. El precipitado correspondiente de ftalhidracida se filtró, se lavó con DCM y los solventes orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml), se lavó varias veces con una solución de hidrogenocarbonato de sodio (10%), se secó con sulfato de magnesio. Los solventes orgánicos se concentraron después al vacío para dar un compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía rápida usando DCM/MeOH (98/2) como eluyente, dando los compuestos deseados, por ejemplo, N-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida se obtuvo con un rendimiento del 70% como un aceite blanco con una pureza del 98% por HPLC.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 1,88 (m, 2H, CH₂), 2,40 (m, 2H, NH₂), 2,48-2,50 (m, 1H, CH₂S), 2,89-2,90 (m, 1H, CH₂S), 3,20-3,53 (m, 2H, CH₂), 3,70-3,90 (m, 2H, CH₂N), 5,10 (m, 1H, CH), 5,27 (s, 1H, CH), 6,45 (m, 1H, NH), 7,19-7,88 (m, 14H, CH(Ar)); M⁺(ESI⁺): 482,47; M⁻(ESI⁻): 480,88.

35 Intermedio 11: Derivados de aldehído de arilo y heteroarilo sustituidos de fórmula general (XVI); por ejemplo, 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-piridinacetaldehído.



- a) *N-[2-[(6-bromo-2-piridinil)oxi]etil]-N,N-dimetilamina (XXIII):*

40 Se añadió 2-dimetilaminoetanol (2 mL, 20 mmoles) a temperatura ambiente a una suspensión de NaH (el aceite no se eliminó) en DMF seco (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 1 hora a 60°C. Después se añadió 2,6-dibromopiridina comercial (6,16 g, 26 mmoles, 1,3 eq) a temperatura ambiente y el total se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se disolvió en algo de Et₂O y se extrajo con 2 partes de ácido cítrico al 30%. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 2 partes de Et₂O. La fase acuosa se basificó con

NaOH 5 N a 0°C y se extrajo con 3 partes de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. Como permanecía algo de DMF, se añadió HCl en Et₂O. Los solventes se evaporaron y el sólido resultante se puso en la bomba durante 4 horas. Se disolvió en H₂O y se basificó con NaOH 5 M. El producto deseado (la base) se extrajo con 3 partes de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para dar el producto deseado (XXIII), *N*-{2-[(6-bromo-2-piridinil)oxi]etil}-*N,N*-dimetilamina (4,4309 g, 18,076 mmoles, 90,4%).

¹H RMN (360 MHz, CDCl₃); 2,16 (s, 6H); 2,53 (m, 2H); 4,23 (m, 2H); 6,58 (m, 1H); 6,88 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); M⁺(ESI⁺): 245,2/247,2

b) 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-piridinacarbaldéido:

Se añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexano (1,2 mL, 3 mmoles, 3 eq) a -70°C a una solución del producto del paso previo, *N*-{2-[(6-bromo-2-piridinil)oxi]etil}-*N,N*-dimetilamina (245 mg, 1 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1h30min. Se añadió formato de etilo (recién destilado sobre P₂O₅) a -70°C y la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 2 horas. La reacción se extinguió con la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 3 partes de DCM. La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó para dar el producto deseado, 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-piridinacarbaldéido (192 mg, 0,988 mmoles, 99%).

¹H RMN (360 MHz, CDCl₃); 2,24 (s, 6H); 3,62 (m, 2H); 4,41 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J=6Hz); 7,44 (m, 1H); 7,60 (t, 1H, J=6Hz); 9,81 (s, 1H).

Ejemplo 1: Protocolos generales para la síntesis en fase líquida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (I); por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida; (2*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida; (2*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, (2*S*)-3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[(*R*)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Estrategia 1:

Se añadió *N*-metilmorfolina (NMM) (3,24 g, 2,5 eq, 32,15 mmoles) a una solución de un compuesto de fórmula general (VIII) (intermedio 8, 4,50 g, 1 eq, 12,86 mmoles), por ejemplo, ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, en THF seco (100 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -25°C. A la mezcla de reacción se añadió después gota a gota, durante un periodo de 5 minutos, clorofornato de isobutilo (1,84 g, 1,05 eq, 13,50 mmoles) en solución en THF seco (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -25°C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una amina de fórmula general (IV) o (IV*) (comercial o intermedio 2, 2,14 g, 1,1 eq, 14,15 mmoles), por ejemplo, (3*S*)-3-amino-3-fenil-1-propanol, en THF seco (20 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), bicarbonato saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, rindiendo el producto crudo de fórmula general (I), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, como un sólido blanco (6,21 g, 96%). La cromatografía con gel de sílice, eluyendo en condiciones isocráticas (acetato de etilo al 50% en hexanos), que dio la separación de los dos diastereoisómeros puros deseados de fórmula general (I), por ejemplo, (2*S*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto más polar, 3,1 g) y (2*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto menos polar, 3,0 g).

Estrategia 2:

a) Protocolo para el paso de *N*-desprotección

Método A:

Se preparó una solución que contenía el compuesto de estructura general (V) (intermedio 6, 0,788 g, 2,15 mmoles), por ejemplo, 2-(((1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil)amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo, en DCM anhidro (50 ml). A 0°C, se añadió solución de HCl 4 M en dioxano (50 ml), o alternativamente, se hizo burbujear lentamente gas HCl, previamente secado con una trampa de H₂SO₄ cc, a través de la reacción y la desprotección se siguió mediante CCF usando ciclohexano/acetato de etilo (1/1) y se tiño con una solución de pancaldi. Después de aproximadamente 45 minutos, la CCF mostró que no había material de partida y después se evaporó el DCM al vacío sin calentar para evitar descomposición de sal. Se añadió después más DCM (20 ml) y se evaporó de nuevo al vacío para eliminar el potencial HCl restante (2-3 veces). El producto deseado, por ejemplo, clorhidrato de *N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, se aisló como un sólido blanco para el paso siguiente sin purificación y caracterización adicionales.

Método B:

En un matraz de 6 L de 4 bocas, se añadió una solución que contenía un compuesto de estructura general (V) (intermedio 6, 60 g, 150,18 mmoles), por ejemplo, (2*S*)-2-(((*R*)-fenil(piridin-2-il)metil)amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo, en DCM bajo una atmósfera de argón (1250 ml). A -30°C, se añadió lentamente una solución de HCl conc. (627 mL, 7509 mmoles) durante un periodo de 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante

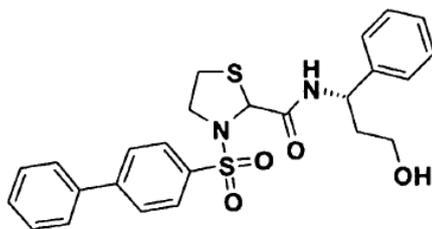
3h30. La reacción se mantuvo a -30°C y se añadió una solución de 1 L de NaOH 1 M seguido por 1250 mL de NaOH 5 M de modo que se obtuviera $\text{pH}=5$. Los últimos 50 mL de solución de NaOH 5 M se añadieron a -10°C debido a la formación de hielo en el matraz. La suspensión se extrajo con DCM (5 x 500 mL) y se secó sobre MgSO_4 y se evaporó casi hasta sequedad. El producto deseado, por ejemplo, clorhidrato de (2S)-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, se aisló y se usó para el paso siguiente sin purificación adicional y no muestra trazas de racemización.

b) Protocolos para el paso de N-derivatización

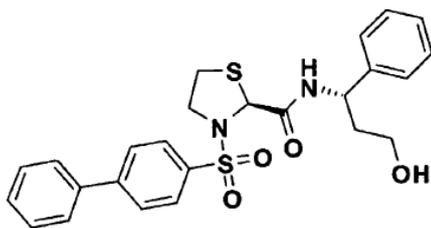
Método A: A una solución del producto del paso anterior, por ejemplo, clorhidrato de N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (636 mg, 1 eq, 2,1 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió un compuesto de estructura general (VI) (comercial o intermedio 4, 543 mg, 1 eq, 2,15 mmoles), por ejemplo, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, seguido por TEA (1,74 g, 8 eq, 17,2 mmoles) en DCM seco (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió resina de poliestireno de aminometilo (250 mg) a la mezcla de reacción y se agitó durante una hora antes de filtrar en la bomba. La solución se lavó con ácido cítrico (aq) (2 x 50 ml), después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El producto de estructura general (I), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo en condiciones isocráticas (acetato de etilo al 50% en hexanos), lo que dio la separación de los dos diastereoisómeros deseados puros de fórmula general (I), por ejemplo, (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto más polar, 300 mg) y (2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto menos polar, 310 mg), que corresponde a un rendimiento total del 60%.

Método B: A una solución de un compuesto de estructura general (X) (comercial o intermedio 4, 504 mg, 1 eq, 2,1 mmoles), por ejemplo, ácido [1,1'-bifenil]-4-sulfónico, en THF seco (20 ml), a 0°C , se añadió gota a gota cloruro de tionilo (580 mg, 2 eq, 4,3 mmoles) en solución de THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó después al vacío y el producto crudo de fórmula general (VI), por ejemplo, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se añadió luego directamente a una solución de clorhidrato de N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (636 mg, 1 eq, 2,1 mmoles) en DCM (50 ml). A la mezcla de reacción, se añadió TEA (1,74 g, 17,2 mmoles) en DCM seco (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió resina de poliestireno de aminometilo (250 mg) a la mezcla de reacción y se agitó durante una hora antes de filtrar en la bomba. La solución se lavó con ácido cítrico (aq) (2 x 50 ml), después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El producto de estructura general (I), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo en condiciones isocráticas (acetato de etilo al 50% en hexanos), lo que dio separación de los dos diastereoisómeros deseados puros de fórmula general (I), por ejemplo, (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto más polar, 280 mg) y (2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (compuesto menos polar, 300 mg), que corresponde a un rendimiento total del 58%.

Método C: En un matraz de 3 L de 4 bocas se disolvió clorhidrato de (2S)-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (50,4 g, 150 mmoles) en 1800 mL de THF seco bajo argón a -30°C . Cuando se alcanzó la temperatura, se añadió lentamente NMM (198 mL, 182 mmoles), seguido por (1,8 g, 15 mmoles) de DMAP. Se añadió después el cloruro de sulfonilo, por ejemplo, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo disuelto en 445 mL de THF anhidro, durante un periodo de 30 minutos a -30°C . La reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron al vacío (temperatura del baño = 35°C) y la mezcla sólida oleaginosa ligeramente rosa resultante se disolvió en 2 L de AcOEt y esta mezcla se extrajo con 2x500 mL de NH_4Cl sat, NaHCO_3 sat y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para dar 100 g de producto crudo. No se detectó racemización por HPLC quiral (WhelkO1 (S,S) hexano/EtOH 5/5, 0,1% de TEA). El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida para dar 41,45 g del producto deseado (2S)-3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 53,5%.

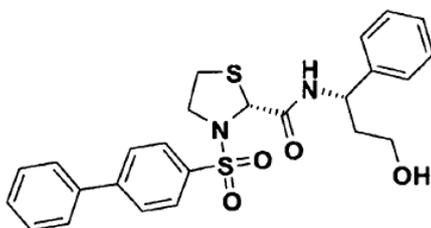


(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,8-2,3 (m, 2H), 2,55-3,15 (m, CH_2S , 2H), 3,6-3,60-4,0 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,2-5,3 (m, CH, 1H), 5,35 (s, CH, 0,5H), 5,37 (s, CH, 0,5H), 7,2-8,0 (m, CH(Ar), 14H); M^+ (ESI $^+$): 483,1; M^- (ESI $^-$) 481,1.



(2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,8-2,25 (m, 2H), 2,55-3,15 (m, CH_2S , 2H), 3,65-3,8 (m, CH_2N , 2H), 3,65-4,0 (m, CH_2O , 2H), 5,2 (m, CH, 1H), 5,36 (s, CH, 1H), 7,2-8,0 (m, CH(Ar), 14H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 483,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 481,2.

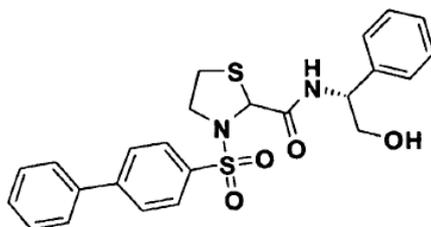
5



(2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,85-2,3 (m, 2H), 2,55-3,15 (m, CH_2S , 2H), 3,65-3,9 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,2-5,3 (m, CH, 1H), 5,37 (s, CH, 1H), 7,25-8,0 (m, CH(Ar), 14H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 483,0; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 481,0.

10 Ejemplo 2: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

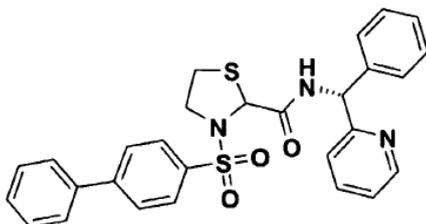
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y (2R)-2-amino-2-feniletanol comercial, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,4-2,9 (m, CH_2S , 2H), 3,5-3,7 (m, CH_2N , 2H), 3,7-3,9 (m, CH_2O , 2H), 4,9 (m, CH, 1H), 5,2 (s, CH, 1H), 7,1-7,9 (m, CH(Ar), 14H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 469,2; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 467,1.

20 Ejemplo 3: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

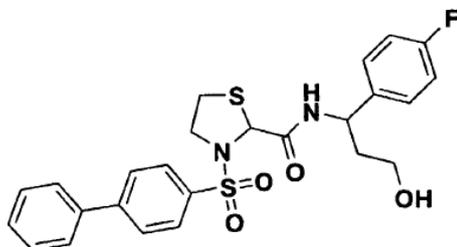
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y (R)-fenil(2-piridinil)metanamina (intermedio 1), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 96% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,5-3,0 (m, CH_2S , 2H), 3,6-4,0 (m, CH_2N , 2H), 5,41 (s, CH, 0,5H), 5,42 (s, CH, 0,5H), 6,07 (m, CH, 1H), 5,2 (s, CH, 1H), 7,1-7,8 (m, CH(Ar), 16H), 7,8-7,9 (m, CH, 1H), 8,5-8,6 (m, CH, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 516,3; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 514,1.

Ejemplo 4: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

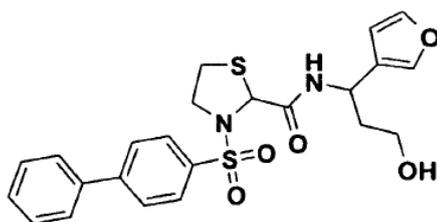
5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, empezando de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(4-fluorofenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 92% por HPLC.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 1,8-2,15 (m, CH₂, 2H), 2,5-2,9 (m, CH₂S, 2H), 3,5-3,8 (m, CH₂N, CH₂O, 4H), 5,15 (m, CH, 1H), 5,25 (s, CH, 1H), 7,1-7,9 (m, CH(Ar), 13H); M⁺(ESI⁺): 501,3.

Ejemplo 5: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(3-furil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

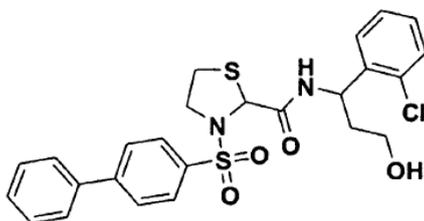
10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(3-furil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 1,7-2,2 (m, CH₂, 2H), 2,5-2,9 (m, CH₂S, 2H), 3,6-3,8 (m, CH₂N, CH₂O, 4H), 5,12 (m, CH, 1H), 5,21 (s, CH, 1H), 6,25-6,35 (d, CH(furilo), 1H), 6,9-7,1 (m, CH(furilo), 1H), 7,3-7,9 (m, CH(Ar), 10H); M⁺(ESI⁺): 473,1; M⁻(ESI⁻): 471,1.

Ejemplo 6: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(2-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

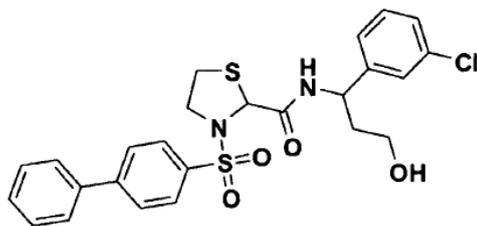
20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2-clorofenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 94% por HPLC.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 1,95-2,15 (m, CH₂, 2H), 2,5-2,9 (m, CH₂S, 2H), 3,6-3,8 (m, CH₂N, CH₂O, 4H), 5,28 (s, CH, 0,5H), 5,29 (s, CH, 0,5H), 5,4-5,5 (m, CH, 1H), 7,1-7,9 (m, CH(Ar), 13H); M⁺(ESI⁺): 517,3.

Ejemplo 7: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(3-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

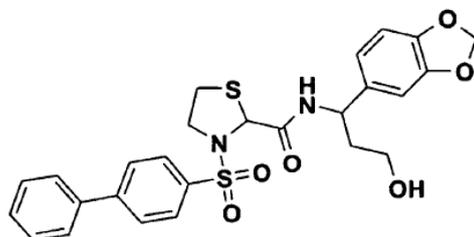
25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2-clorofenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,8-2,2 (m, CH_2 , 2H), 2,55-3,0 (m, CH_2S , 2H), 3,6-3,8 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,1-5,2 (m, CH, 1H), 5,24 (s, CH, 0,5H), 5,28 (s, CH, 0,5H), 7,2-7,9 (m, CH(Ar), 13H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 517,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 514,8.

Ejemplo 8: N-[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-hidroxipropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

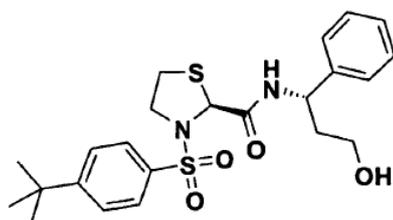
- 5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 92% por HPLC.



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,7-2,2 (m, CH_2 , 2H), 2,45-3,0 (m, CH_2S , 2H), 3,6-3,95 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,0-5,1 (m, CH, 1H), 5,26 (s, CH, 0,5H), 5,28 (s, CH, 0,5H), 5,87 (s, CH, 1H), 5,89 (s, CH, 1H), 6,8-7,9 (m, CH(Ar), 12H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 527,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 525,0.

Ejemplo 9: (2S)-3-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

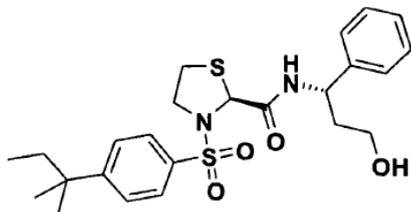
- 15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-[(4-terc-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y (3S)-3-amino-3-fenil-1-propanol comercial, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,27 (s, CH_3 , 9H), 1,65-2,15 (m, CH_2 , 2H), 2,45-2,95 (m, CH_2S , 2H), 3,6-3,95 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,1-5,2 (m, CH, 1H), 5,26 (s, CH, 1H), 7,3-7,7 (m, CH(Ar), 9H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 463,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 461,6.

Ejemplo 10: (2S)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(4-terc-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

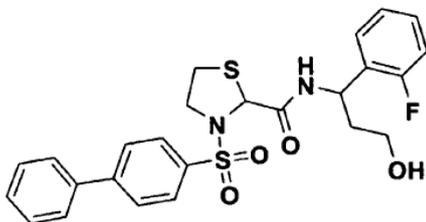
- 20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-[(4-terc-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y (3S)-3-amino-3-fenil-1-propanol comercial, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 0,63 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,29 (s, CH_3 , 6H), 1,65 (q, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,88 (m, CH_2 , 1H), 2,19 (m, CH_2 , 1H), 2,5 (m, CH_2S , 1H), 2,94 (dt, $J = 12\text{Hz}$ y $5,6\text{Hz}$, CH_2S , 1H), 3,65-3,87 (m, CH_2N , CH_2O , 4H), 5,2 (td, $J = 6,6\text{Hz}$ y $3,8\text{Hz}$, CH, 1H), 5,32 (s, CH, 1H), 7,25-7,8 (m, CH(Ar), 9H); M^+ (ESI $^+$): 477,2; M^- (ESI $^-$): 475,0.

5 Ejemplo 11: 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-N-[1-(2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

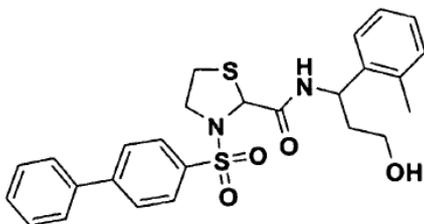
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2-fluorofenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 96% por HPLC.



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,24 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,63-3,90 (m, 4H), 5,31 (m, 2H), 6,99-7,86 (m, 13H); M^+ (ESI $^+$): 501; M^- (ESI $^-$): 499.

15 Ejemplo 12: 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-N-[1-(2-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

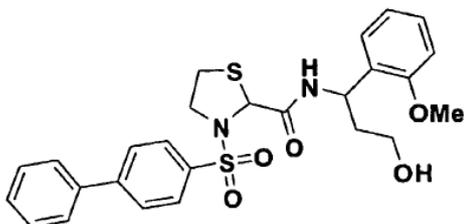
15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2-metilfenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,86 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,72-3,92 (m, 4H), 5,31-5,40 (m, 2H), 7,19-7,88 (m, 13H); M^+ (ESI $^+$): 497; M^- (ESI $^-$): 495.

20 Ejemplo 13: 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-N-[1-(2-metoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

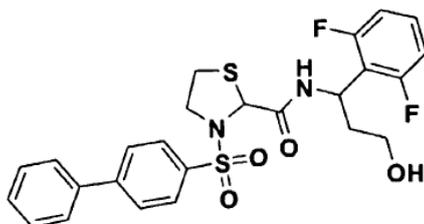
20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-((1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2-metoxifenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 87% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,00 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 3H), 3,92 (m, 0,4H), 3,92 (s, 1,8H), 3,98 (s, 1,2H), 4,04 (m, 0,6H), 5,23 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,22-7,45 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,26 (d, $J = 11,7$ Hz, 0,6H), 8,47 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,4H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 513; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 511.

Ejemplo 14: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

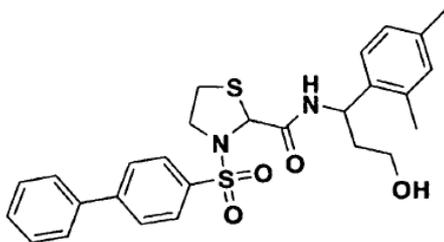
5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2,6-difluorofenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 80% por HPLC.



10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,01 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,69-3,96 (m, 4H), 4,32 (m, 0,5H), 5,36 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,91-7,91 (m, 13H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 519; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 517.

Ejemplo 15: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2,4-dimetilfenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 3-amino-3-(2,4-dimetilfenil)-1-propanol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 94,9% por HPLC.



15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,30 (m, 6H), 2,56 (m, 1H), 2,87 (m, 0,5H), 2,99 (m, 0,5H), 3,70 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 5,31-5,37 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,45-7,93 (m, 9H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 511. $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 509.

Ejemplo 16: Protocolos generales para la síntesis en fase líquida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (I) a partir de intermedios de fórmula general (XXVIII) (intermedios 8)

20 Los métodos para la sustitución nucleofílica del grupo mesilato en los compuestos de estructura general (XXVIII) (intermedio 9) por aminas primarias o secundarias incluyen:

Método A (desplazamiento por aminas secundarias):

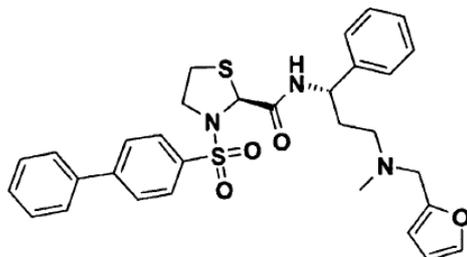
25 El derivado de mesilato de fórmula general (XXVIII) (intermedio 8, 1 eq) y LiBr (1,5 eq) se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo/2-butanona (1:1) (por ejemplo, dilución de 500 mg en 10 ml de solventes) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se añadió TEA (1 eq) y la amina de estructura general HNR^5R^6 (3-4 eq) en 10 ml de acetonitrilo/2-butanona (1:1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80°C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío, se redisolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 sat. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo de fórmula general (I) se purificó en FC con un gradiente apropiado de EtOAc:ciclohexano:MeOH.

30 **Método B** (desplazamiento por aminas primarias):

35 El derivado de mesilato de fórmula general (XXVIII) (intermedio 8, 1 eq) se disolvió en THF seco (por ejemplo, dilución de 760 mg en 76 ml de THF). Se añadieron yoduro de sodio (10 eq), carbonato de potasio anhidro (2 eq) y la amina de estructura general HNR^5R^6 (3,5 eq) y las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 6 días. Se filtraron el carbonato de potasio y yoduro de potasio y el THF se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se añadió al matraz resina Ameba (aminometilbencilaldehído) (2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se filtró y el solvente se eliminó. Los compuestos se analizaron por LC-MS. Cuando la pureza fue <60%, el compuesto se purificó adicionalmente usando resina amberlyst 15 en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La resina se filtró y se lavó con metanol. El producto final de estructura general (I) se liberó después usando HCl concentrado/MeOH (1/1) durante la noche.

Ejemplo 17: (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-((1S)-3-[(2-furilmetil)(metil)amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

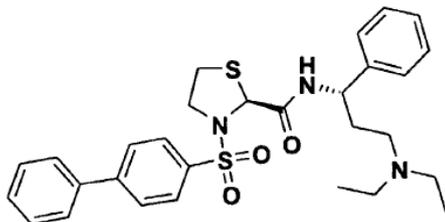
5 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 2-furil-*N*-metilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 98,2% por HPLC.



10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,85-2,2 (m, 2H), 2,5 (s, CH_3N , 3H), 2,45-3,00 (m, CH_2S , 2H), 2,7-3,0 (m, CH_2N , 2H), 3,6 (m, CH_2N , 2H), 4,2 (m, CH_2N , 2H), 4,7 (m, CH, 1H), 5,3 (s, CH, 1H), 6,37 (m, CH(furilo), 1H), 6,56 (m, CH(furilo), 1H), 7,05-8,0 (m, CH(Ar), 15H), 8,7 (m, NH, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 576,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 573,8.

Ejemplo 18: (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-((1S)-3-(dietilamino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

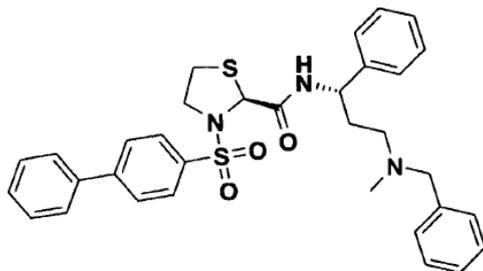
15 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y *N,N*-dietilamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 98,6% por HPLC.



20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO); 1,05 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 6H), 1,88 (m, CH_2 , 2H), 2,79-2,81 (m, CH_2N , 6H), 3,05 (m, CH_2S , 1H), 3,05-3,50 (amplio, H_2O), 3,81 (m, CH_2N , 2H), 4,86 (td, $J = 6,6\text{Hz}$ y $3,8\text{Hz}$, CH, 1H), 5,44 (s, CH, 1H), 6,58 (s, CH_2 , 2H), 7,24-7,33 (m, CH(Ar), 5H); 7,53 (m, CH(Ar), 3H), 7,76 (m, CH(Ar), 2H), 7,95 (m, CH(Ar), 4H), 8,68 (m, 1H, NH); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 538,0; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 536,0.

Ejemplo 19: (2S)-N-((1S)-3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

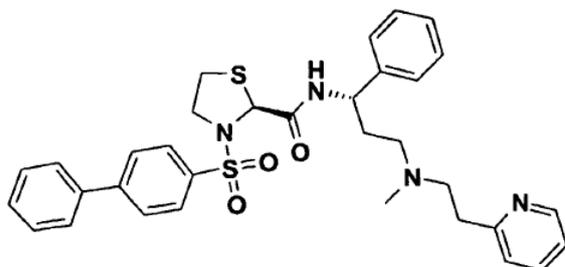
25 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y *N*-metil(fenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 98% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,75-2,1 (m, 2H), 2,2 (s, CH_3N , 3H), 2,3-2,9 (m, CH_2S , 2H), 3,3-3,5 (m, CH_2N , 2H), 3,6 (s, CH_2N , 2H), 3,9 (m, CH_2N , 2H), 5,0 (m, CH, 1H), 5,3 (s, CH, 1H), 7,0-8,0 (m, CH(Ar), 19H), 8,6 (m, NH, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 586,2; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 583,8.

Ejemplo 20: (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-((1S)-3-{metil[2-(2-piridinil)etil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

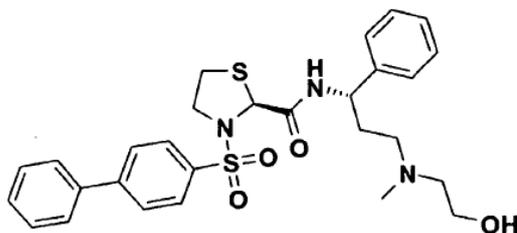
5 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y N-metil-2-(2-piridinil)etanamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 100% por HPLC.



10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO); 1,75 (m, CH₂, 6H), 2,18 (s, CH₃, 3H), 2,36 (m, CH, 1H), 2,50 (m, CHS, 1H), 2,55-2,85 (m, CH, 3H), 2,95 (m, CHS, 1H), 2,37 (m, CH₂, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H, CH₂N), 4,70 (s, CH, 1H), 5,34 (s, CH, 1H), 6,47 (s, 2H, H vinilo), 7,14-7,25 (m, CH(Ar), 7H); 7,40-7,49 (m, CH(Ar), 3H), 7,50-7,70 (m, CH(Ar), 3H), 7,83 (m, CH(Ar), 4H), 8,33 (m, CH(Ar), 1H), 8,58 (m, 1H, NH); M⁺(ESI⁺): 601; M⁻(ESI⁻): 599

Ejemplo 21: (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-((1S)-3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

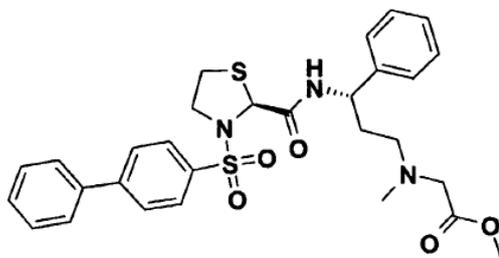
15 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 2-(metilamino)etanol, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 94,3% por HPLC.



20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,8-2,2 (m, 2H), 2,36 (s, CH₃N, 3H), 2,45-3,05 (m, CH₂S, 2H), 2,6-2,7 (m, CH₂N, 4H), 3,7 (m, CH₂O, 2H), 3,7-4,1 (m, CH₂N, 2H), 5,1-5,25 (m, CH, 1H), 5,48 (s, CH, 1H), 7,25-8,0 (m, CH(Ar), 14H), 8,55 (m, NH, 1H); M⁺(ESI⁺): 540,2; M⁻(ESI⁻): 537,99.

Ejemplo 22: [[(3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropil](metil)amino]acetato de metilo.

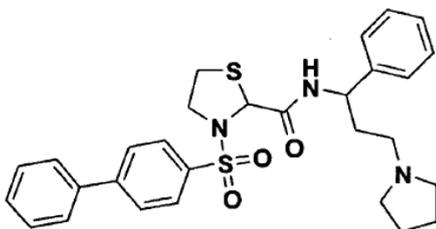
Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de (3S)-3-(((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y (metilamino)acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 98,9% por HPLC.



25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,8-2,2 (m, 2H), 2,4 (s, CH₃N, 3H), 2,5-3,0 (m, CH₂S, 2H), 2,6-2,7 (m, CH₂N, 2H), 3,4 (s, CH₂N, 2H), 3,69 (s, CH₃O, 3H), 3,7-4,0 (m, CH₂N, 2H), 5,1 (m, CH, 1H), 5,49 (s, CH, 1H), 7,2-8,0 (m, CH(Ar), 14H), 8,6 (m, NH, 1H); M⁺(ESI⁺): 568,2; M⁻(ESI⁻): 565,8.

Ejemplo 23: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99,2% por HPLC.



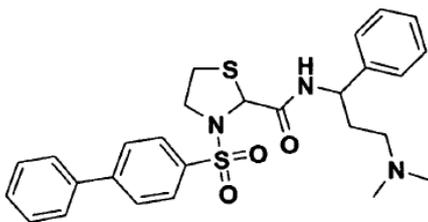
5

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,15-2,4 (m, CH_2 , 6H), 2,45-3,05 (m, CH_2S , 2H), 2,5-3,5 (m, CH_2N , 6H), 3,9-4,25 (m, CH_2N , 2H), 5,2 (m, CH, 1H), 5,5 (s, CH, 1H), 7,2-8,0 (m, CH(Ar), 14H), 8,5 (m, NH, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 536,3; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 534,2.

Ejemplo 24: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

10

Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y *N,N*-dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99,6% por HPLC.

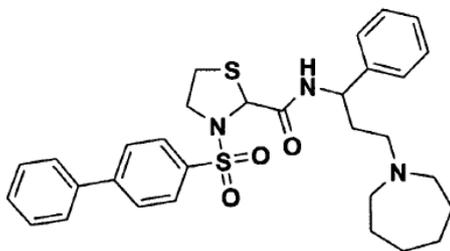


15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,2-2,7 (m, CH_2 , 2H), 2,45-3,00 (m, CH_2S , 2H), 2,7 (s, CH_3N , 3H), 2,9 (s, CH_3N , 3H), 3,5-3,9 (m, CH_2N , 2H), 4,0-4,25 (m, CH_2N , 2H), 5,0 (m, CH, 1H), 5,3 (s, CH, 1H), 7,2-8,0 (m, CH (Ar), 14H), 8,5 (m, NH, 1H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 510,2; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 508,1.

Ejemplo 25: N-[3-(1-azepanil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y azepano, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99,1% por HPLC.



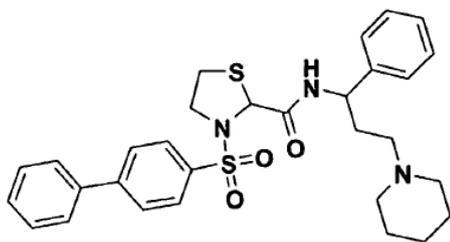
20

$\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 564,3; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 562,3.

Ejemplo 26: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

25

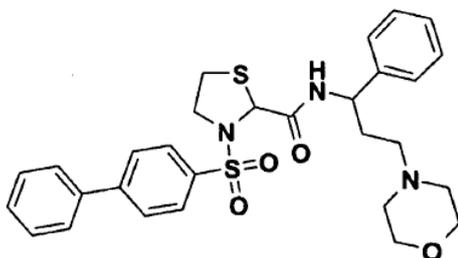
Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y piperidina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99,5% por HPLC.



M⁺(ESI⁺): 550,3; M⁻(ESI⁻): 548,2.

Ejemplo 27: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

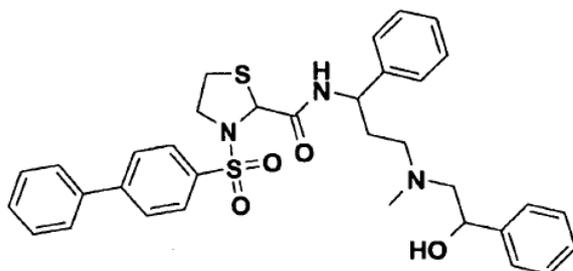
5 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y morfolina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99,3% por HPLC.



M⁺(ESI⁺): 552,3; M⁻(ESI⁻): 550,2.

10 Ejemplo 28: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

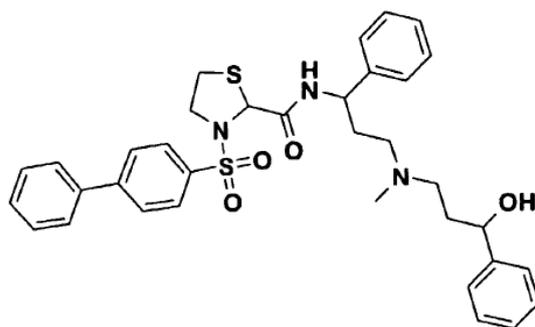
Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 2-(metilamino)-1-feniletanol, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 82% por HPLC.



15 M⁺(ESI⁺): 616,3; M⁻(ESI⁻): 614,9.

Ejemplo 29: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3-hidroxi-3-fenilpropil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

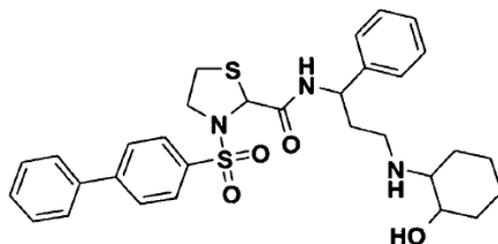
20 Siguiendo el método general A explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 3-(metilamino)-1-fenil-1-propanol, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 85% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 630,4; $M^-(ESI^-)$: 628,2.

Ejemplo 30: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-{3-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

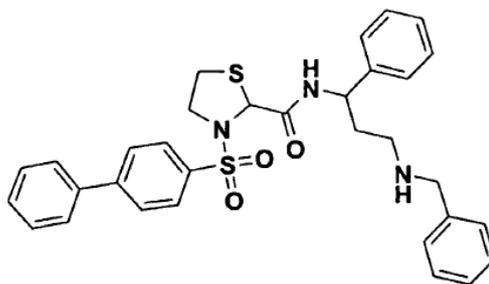
5 Siguiendo el método general B explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 2-aminociclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 580,6; $M^-(ESI^-)$: 578,8.

Ejemplo 31: N-[3-(bencilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

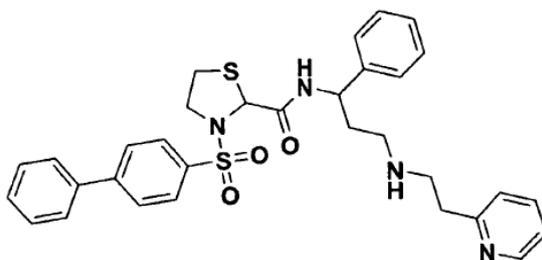
10 Siguiendo el método general B explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 99% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 571,8; $M^-(ESI^-)$: 569,99.

15 Ejemplo 32: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-{2-(2-piridinil)etil}amino)propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general B explicado en el ejemplo 16, a partir de metanosulfonato de 3-([3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil)amino)-3-fenilpropilo (intermedio 9) y 2-(2-piridinil)etanamina, se obtuvo el compuesto del título en un pureza del 97,4% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 586,9; $M^-(ESI^-)$: 585,3.

Ejemplo 33: Protocolos generales para la síntesis en fase sólida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (I)

5 a) Paso de carga

Se añadió una solución de intermedio adecuadamente protegido de fórmula general (III), por ejemplo, ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (8,6 g, 35,7 mmoles) en DCM seco (100 ml) a resina oxima de Kaiser (10 g, 11,9 mmoles) suspendida en DCM seco (100 ml). Se añadió después a la suspensión diisopropilcarbodiimida (4,5 g, 35,7 mmoles) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró luego en la bomba y se lavó secuencialmente con NMP, DCM, MeOH y por último éter dietílico antes de secarla a 40°C al vacío.

b) Paso de *N*-desprotección

La resina obtenida en el paso de carga previo se agitó con una solución al 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano (100 ml) durante 30 minutos antes de filtrar en la bomba y lavar secuencialmente con alícuotas de NMP, DCM, MeOH y por último éter dietílico antes de secar a temperatura ambiente al vacío.

15 c) Paso de *N*-derivatización

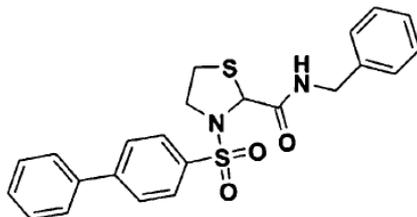
La resina del paso previo de desprotección se transfirió a una placa de filtro de 96 pocillos (aprox. 50 mg de resina seca/pocillo; carga 0,93 mmoles/g; 0,047 mmoles) y cada pocillo se trató con un cloruro de sulfonilo (VI) (0,140 mmoles, 3 eq) y diisopropiletilamina (0,140 mmoles, 3 eq) en NMP (1 ml), durante la noche. La placa se selló después y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, las alícuotas de resina se filtraron, se lavaron secuencialmente con alícuotas de NMP, DCM y por último éter dietílico antes de secar a temperatura ambiente al vacío.

d) Paso de escisión

Se añadieron aminas (IV) (por ejemplo, de fuentes comerciales, o intermedios 1 o intermedios 2, 0,042 mmoles) a suspensiones de los lotes funcionalizados de resina oxima del paso previo (50 mg, 0,047 mmoles) en DCM (0,5-1 ml), y las placas se sellaron y agitaron durante el fin de semana (~66 horas) a temperatura ambiente. Después de filtrar, el solvente resultante se evaporó al vacío para dar los productos de fórmula general (I), que se analizaron por HPLC y espectrometría de masas. En los casos donde estaba presente un grupo protector *N*-Boc en el producto final, se añadió una solución de TFA al 25% en DCM (3 ml) al compuesto crudo y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El solvente se eliminó después al vacío para dar los correspondientes productos finales *N*-desprotegidos, de nuevo de fórmula general (I).

Ejemplo 34: *N*-bencil-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo y bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 97% por HPLC.

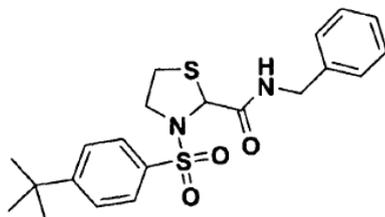


35

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$); 2,6-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,7-4,1 (m, CH_2N , 2H), 4,6-4,7 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,6 (s, CH, 1H), 7,3-8,15 (m, CH(Ar), 14H); $M^+(ESI^+)$: 439,1; $M^-(ESI^-)$: 437,0.

Ejemplo 35: N-bencil-3-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 4-*tert*-butilbencenosulfonilo y bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 97,1% por HPLC.

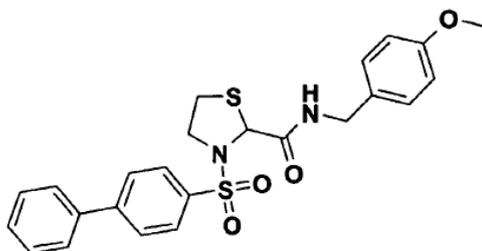


5

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 1,1 (s, CH_3 , 3H), 2,3-2,8 (m, CH_2S , 2H), 3,5-3,8 (m, CH_2N , 2H), 4,2-4,4 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,2 (s, CH, 1H), 7,0-7,65 (m, CH(Ar), 9H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 419,8; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 417,4.

Ejemplo 36: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(4-metoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

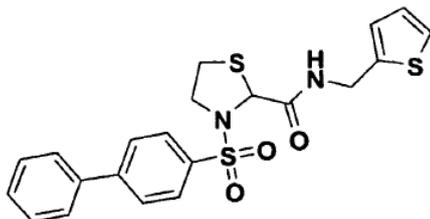
10 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 4-metoxifenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,6-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,7-4,1 (m, CH_2N , 2H), 3,8 (s, CH_3O , 3H), 4,6-4,7 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,6 (s, CH, 1H), 7,3-8,1 (m, CH(Ar), 13H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 469,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 467,4.

Ejemplo 37: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

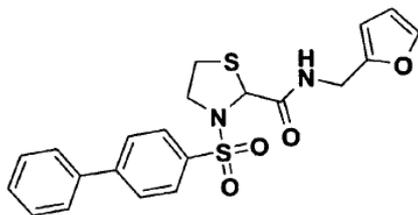
15 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 2-tienilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 94% por HPLC.



20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,55-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,65-4,05 (m, CH_2N , 2H), 4,6-4,85 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,5 (s, CH, 2H), 6,95-8,05 (m, CH(Ar), 12H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 445,1; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 443,1.

Ejemplo 38: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

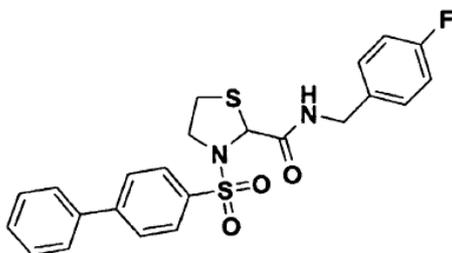
25 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 2-furilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 92,2% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,6-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,8-4,3 (m, CH_2N , 2H), 4,6-4,75 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,7 (s, CH, 2H), 6,6 (m, CH(furilo), 2H), 7,45-8,3 (m, CH(Ar), 10H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 429,5; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 427,5.

Ejemplo 39: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

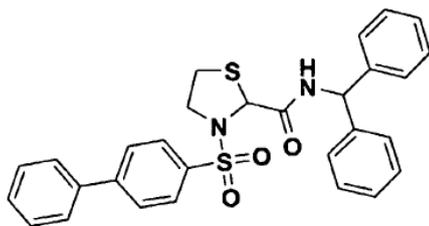
5 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y (4-fluorofenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 92% por HPLC.



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,65-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,7-4,1 (m, CH_2N , 2H), 4,6-4,7 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,6 (s, CH, 1H), 6,9-7,9 (m, CH(Ar), 13H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 457,4; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 455,2.

Ejemplo 40: N-benzhidril-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

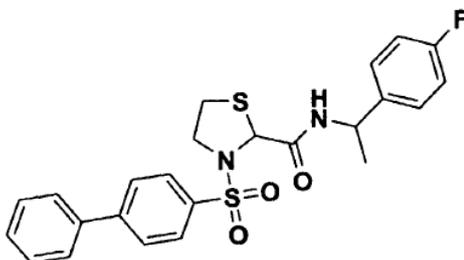
Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y benzhidrilamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98,5% por HPLC.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,3-2,9 (m, CH_2S , 2H), 3,5-3,9 (m, CH_2N , 2H), 5,3 (s, CH, 1H), 6,2 (s x2, NCHAr , 1H), 7,3-8,15 (m, CH(Ar), 19H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 515,3; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 513,7.

Ejemplo 41: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

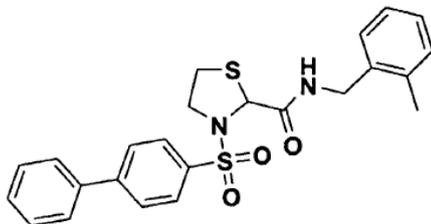
20 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina de oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 1-(4-fluorofenil)etanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 85% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 471,2; $M^-(ESI^-)$: 469,0.

Ejemplo 42: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metilbencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

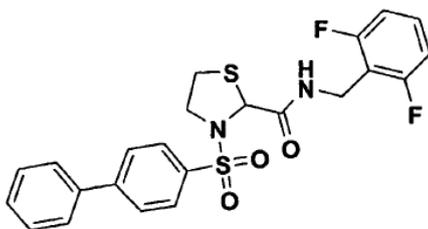
5 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina de oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y (2-metilfenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 453,2; $M^-(ESI^-)$: 451,0.

Ejemplo 43: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,6-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

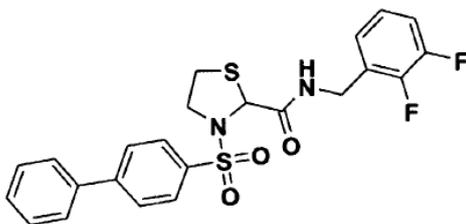
10 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina de oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 2,6-difluorofenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 85% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 475,2; $M^-(ESI^-)$: 473,0.

Ejemplo 44: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,3-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

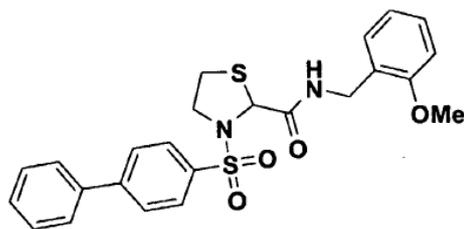
15 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y 2,3-difluorofenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 93,4% por HPLC.



$M^+(ESI^+)$: 475,4; $M^-(ESI^-)$: 472,6.

20 Ejemplo 45: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

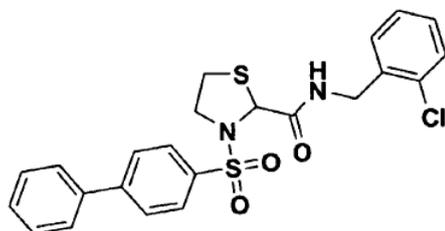
Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y (2-metoxifenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98,5% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,6-3,1 (m, CH_2S , 2H), 3,7-4,1 (m, CH_2N , 2H), 3,8 (s, CH_3O , 3H), 4,6-4,7 (m, NCH_2Ar , 2H), 5,6 (s, CH, 1H), 7,3-8,1 (m, $\text{CH}(\text{Ar})$, 13H); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 469,2; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 467,6.

Ejemplo 46: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-clorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

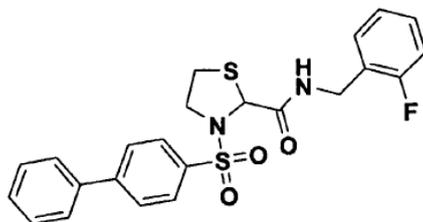
- 5 Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y (2-clorofenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 85% por HPLC.



$\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 473,3; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 470,2.

- 10 Ejemplo 47: 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

Siguiendo el método general de fase sólida explicado en el ejemplo 33, a partir de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico, resina oxima de Kaiser, cloruro de 1,1'-bifenil-4-sulfonilo y (2-fluorofenil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 88,6% por HPLC.



- 15 $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 457,03; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 455,4.

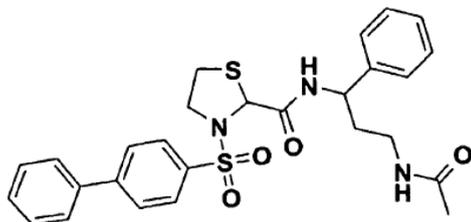
Ejemplo 48: Protocolos generales para la síntesis en fase líquida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (XXXIII); por ejemplo, N-[3-(acetilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida; 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-{3-[(metilsulfonil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

- 20 Los intermedios de tiazolidina de fórmula general (XXXI) (intermedio 10) o (XXXII), por ejemplo, N-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, se hicieron reaccionar con

- un cloruro de ácido, R^6COCl , con una base apropiada o un ácido, R^6COOH , con un agente de acoplamiento peptídico y opcionalmente una base
- un cloruro de sulfonilo, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{Cl}$, con una base apropiada
- un isocianato, R^6NCO , o trifosgeno, seguido por una amina, $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$
- un cloroformato, R^6OCOCl , con una base apropiada.

- 25 De esta manera, por ejemplo, N-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (intermedio 9, 50 mg, 1,0 eq, 0,10 mmoles) se disolvió en 5 ml de DCM en presencia de 30 μl de trietilamina. Se introdujo lentamente cloruro de acetilo (10 μl , 1,1 eq, 0,11 moles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se hidrolizó mediante la adición de carbonato de sodio acuoso (10%) (5 ml), y el compuesto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un compuesto
- 30

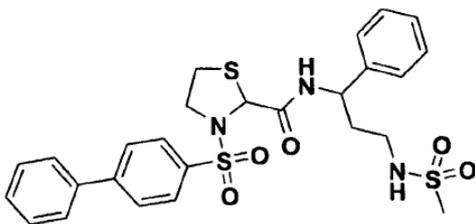
crudo, que se purificó fácilmente mediante cromatografía rápida usando DCM/MeOH (99/1) como eluyente, para obtener el compuesto deseado de fórmula general (XXXIII), por ejemplo, *N*-[3-(acetilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida con un rendimiento del 80% como una goma blanca en una pureza del 99,5% por HPLC.



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,80-2,10 (m, 6H, CH_3 , CH_2S , CH_2), 2,54 (m, 1H, CH_2S), 2,97-3,10 (m, 2H, CH_2), 3,50-3,90 (m, 3H, NH, CH_2N), 5,0-5,10 (m, 1H, CH), 5,24 (s, 1H, CH), 5,98-6,11 (m, 1H, NH), 7,25-7,89 (m, 14H, CH(Ar)); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 523,71; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 522,05.

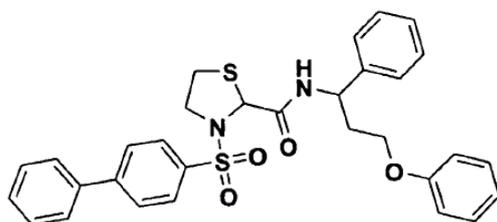
De forma alternativa, se disolvieron los intermedios de tiazolidina de estructura general (XXXI) o (XXXII), por ejemplo, *N*-[3-amino-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (intermedio 9, 50 mg, 1,0 eq, 0,10 mmoles) en 10 ml de DCM en presencia de 30 μl de trietilamina a 0°C . Se introdujo lentamente sulfonilcloruro de metano (10 μl , 1,1 eq, 0,11 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después se hidrolizó con carbonato de sodio acuoso (10%) y el compuesto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un compuesto crudo, que se purificó fácilmente mediante cromatografía rápida usando ciclohexano/acetato de etilo (1/1) como eluyente, para obtener el compuesto deseado de fórmula general (XXXIII), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-([metilsulfonil]amino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida se obtuvo como una goma blanca con rendimiento del 95% en una pureza del 99,6% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,80-2,10 (m, 3H, CH_2S , CH_2), 2,88 (s, 3H, CH_3), 3,0-3,50 (m, 3H, CH_2S , CH_2), 3,70-3,85 (m, 2H, CH_2N), 4,45 (m, 1H, NH), 5,13-5,21 (m, 1H, CH), 5,35 (s, 1H, CH), 6,86-6,94 (m, 1H, NH), 7,35-8,10 (m, 14H, CH(Ar)); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 560,21; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 558,47.

Ejemplo 49: Protocolos generales para la síntesis en fase líquida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (XXVII); por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-fenoxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

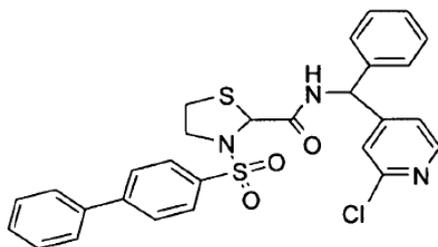
Los intermedios de tiazolidina de estructura general (XXVI), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (1,0 g, 1,0 eq, 2,07 mmoles) se disolvió en 20 ml de THF seco bajo nitrógeno. Se añadieron después fenol (252 mg, 1,5 eq, 2,69 mmoles), dietilazodicarboxilato (470 mg, 1,5 eq, 2,69 mmoles) y trifetilfosfina unida a polímero (1,0 g, 1,5 eq, 2,70 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resina de trifetilfosfina se filtró y la solución de THF se evaporó al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó dos veces con solución saturada de carbonato de sodio y después agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (8/2) como eluyente, proporcionando los productos deseados de estructura general (XXVII), por ejemplo, 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[3-fenoxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, como un aceite blanco con rendimiento del 40% y una pureza del 95,5% por HPLC.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 2,22-2,40 (m, 2H, CH_2), 2,41-2,50 (m, 1H, CH_2S), 2,78-2,81 (m, 1H, CH_2S), 3,56-3,93 (m, 4H, CH_2N , CH_2O), 5,21 (m, 1H, CH), 5,31 (s, 1H, CH), 6,79-6,92 (m, 4H, CH(Ar) y NH), 7,20-7,85 (m, 16H, CH(Ar)); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 559,39; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 557,61.

Ejemplo 50: 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(2-cloropiridin-4-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

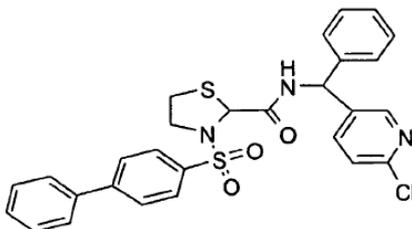
5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 1-(2-cloropiridin-4-il)-1-fenilmetanamina (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,58 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 5,28 (s, 0,5H), 5,31 (s, 0,5H), 6,07 (m, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,37 (m, 7H), 7,55 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,30 (m, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 550 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 548.

Ejemplo 51: 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

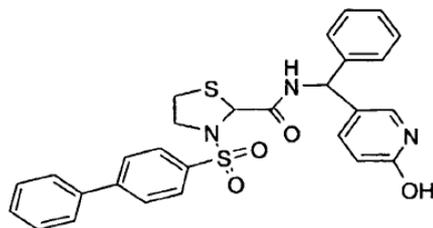
15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y [(6-cloropiridin-3-il)(fenil)metil]amina (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,60 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 5,36 (s, 0,5H), 6,21 (m, 1H), 7,36 (m, 11H), 7,60 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,34 (m, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 550; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 548.

Ejemplo 52: 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(6-hidroxipiridin-3-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

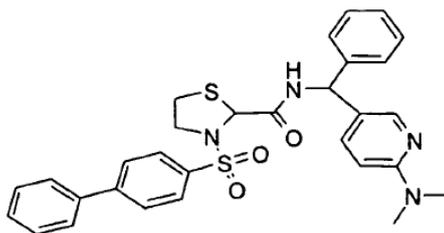
20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 5-[amino(fenil)metil]piridin-2-ol (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



25 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 2,58 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,20 (m, 10H), 7,60 (m, 2H), 7,77 (m, 4H), 8,73 (m, 1H), 11,37 (br s, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 532 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 530.

Ejemplo 53: 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[6-(dimetilamino) piridin-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

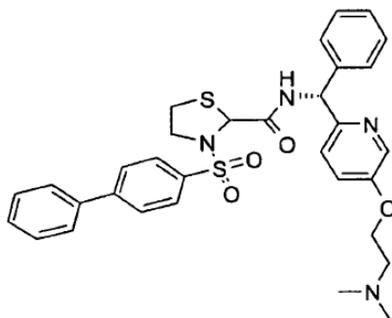
25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 5-[amino(fenil)metil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,61 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 3,72 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 5,36 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 6,10 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,46 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,02 (m, 0,5H), 8,09 (m, 0,5H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 559 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 558.

5 Ejemplo 54: 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(R)-{5-[2-(dimetilamino) etoxil]piridin-2-il}(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

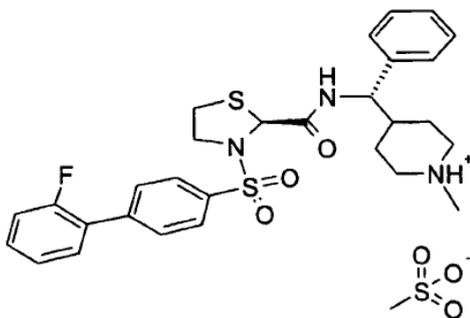
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (intermedio 8) y 2-([6-[(R)-amino(fenil)metil]piridin-3-il]oxi)etil]dimetilamina (intermedio 2), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 2,63 (m, 7H), 2,99 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,26 (br s, 2H), 5,48 (s, 0,5H), 5,49 (s, 0,5H), 6,02 (s, 0,5H), 6,05 (s, 0,5H), 7,25 (m, 6H), 7,44 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,33 (m, 2H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 603; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 601.

Ejemplo 55: Metanosulfonato de 4-[(S)-[[(2S)-3-[2'-fluorobifenil-4-il]sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino](fenil)metil]-1-metilpiperidinio.

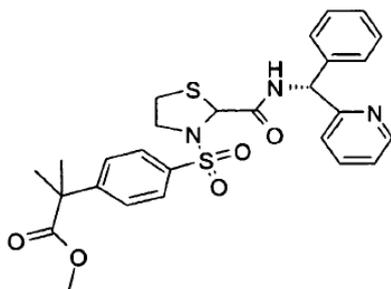
15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.



20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 1,40 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,70 (m, 3H), 3,06 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,34 (m, 7H), 7,56 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 8,57 (m, 1H), 9,10 (m, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 554 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 552.

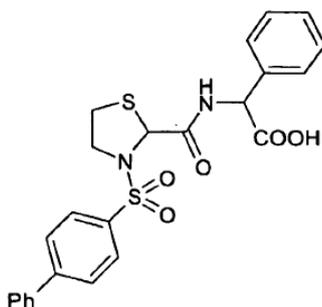
Ejemplo 56: Éster metílico del ácido alfa,alfa-dimetil-4-[[2-[[[(R)-fenil-2-piridinilmetil]amino]carbonil]-3-tiazolidinil]sulfonil]bencenoacético.

25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de ácido 3-[[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]sulfonil]-2-tiazolidinacarboxílico (intermedio 8) y (R)-fenil(2-piridinil)metanamina (intermedio 1), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 91% por HPLC.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); δ 8,63 (s, 1H); 7,82-7,91 (m, 3H); 7,33-7,51 (m, 9H); 6,2 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,10 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 1,6 (s, 6H) $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 540,1 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 538,0.

5 Ejemplo 57: Preparación del producto Ia, por ejemplo, ácido ({{3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil}amino) (fenil)acético

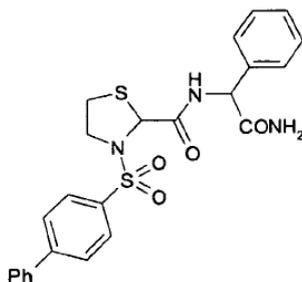


10 Se disolvió el intermedio VIII (esquema 3), por ejemplo, ácido 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxílico (1,747 g, 5 mmoles) en DCM (20 mL). La solución resultante se enfrió a -10°C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,645 mL, 7,5 mmoles). Se añadió DMF (0,1 mL) cuidadosamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, los solventes se evaporaron. Se añadió tolueno y se evaporó para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Este proceso se repitió dos veces, proporcionando el intermedio XXX, por ejemplo, cloruro de 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carbonilo como un sólido amarillo (1,839 g, rendimiento cuantitativo).

15 Se disolvió ácido α -aminofenilacético (831 mg, 5,5 mmoles) en agua (20 mL). Se añadió TEA (2,77 mL, 20 mmoles) cuidadosamente. Se añadió THF (25 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota el cloruro de ácido previamente preparado XXX, por ejemplo, cloruro de 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carbonilo disuelto en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se concentraron y la fracción acuosa resultante se acidificó con HCl 5 N y se extrajo con 3 partes de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto crudo se recrystalizó en mezcla de acetona/Et₂O, proporcionando un ácido carboxílico Ia, por ejemplo, ácido ({{3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il}carbonil}amino)(fenil)acético en una pureza del 97% por HPLC (943 mg, rendimiento del 39%).

20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 2,68 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,76 (s, 0,5H), 5,82 (s, 0,5H), 7,44 (m, 8H), 7,78 (m, 2H), 7,93 (m, 4H), 8,91 (m, 1H), 13,10 (br s, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 483 ; $\text{M}^-(\text{ESI}^-)$: 481.

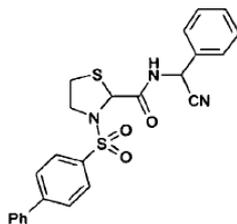
25 Ejemplo 58: Preparación del producto Ib, por ejemplo, N-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.



Se disolvió el compuesto Ia, por ejemplo, ácido ({{[3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil} amino}(fenil)acético (500 mg, 1,04 mmoles) en THF (10 mL). Se añadió amoniaco en dioxano (0,5 N, 3,11 mL, 1,55 mmoles) seguido por HOBt (210 mg, 1,55 mmoles) y DMAP (6 mg, 0,05 mmoles). Por último se añadió EDC.HCl (298 mg, 1,55 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5%, NH₄Cl sat, NaHCO₃ sat, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar los solventes, el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (ciclohexano/EtOAc, gradiente de 1:1 a 0:1). Se aisló compuesto Ib, por ejemplo, *N*-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida en una pureza del 90% por HPLC (349 mg, rendimiento del 80%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆); 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 8,77 (m, 1H). M⁺(ESI⁺): 482; M⁻(ESI⁻): 480.

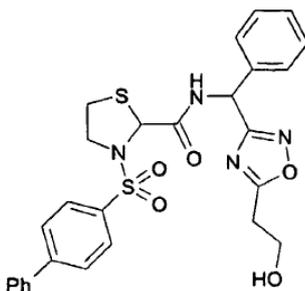
Ejemplo 59: Preparación del producto Ic, por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[ciano(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.



A una solución agitada del compuesto Ib, por ejemplo, *N*-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (385 mg, 0,8 mmoles) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro cianúrico (74 mg, 0,4 mmoles) de una vez. Después de una noche, la reacción estaba hecha. Se añadió agua (3 mL) y se formó un precipitado. La fase acuosa se extrajo con dos partes de EtOAc (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se aisló un sólido amarillo claro y se purificó mediante cromatografía rápida (ciclohexano/EtOAc gradiente desde 8:2 hasta 1:1), dando el producto Ic, por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[ciano(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (257 mg, rendimiento del 69%) en una pureza del 100% por HPLC.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 2,61 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 5,35 (s, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 6,06 (m, 0,5H), 6,17 (m, 0,5H), 7,17 (m, 1H), 7,47 (m, 8H), 7,61 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,91 (m, 2H). M⁺(ESI⁺): 464; M⁻(ESI⁻): 462.

Ejemplo 60: Preparación del producto I, por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[[5-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.



Se añadió lentamente trietilamina (92 µL, 0,66 mmoles) a una suspensión del producto Ic, por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-*N*-[ciano(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida y clorhidrato de hidroxilamina (46 mg, 0,66 mmoles) en etanol (5 mL), con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron y el sólido resultante se suspendió en agua y se extrajo con tres partes de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, proporcionando el intermedio Id, por ejemplo, *N*-[(1*R*,2*Z*)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-feniletíl]-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (272 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en el paso siguiente.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 2,35 (br s, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,60-3,93 (m, 2H), 5,30 (s, 0,5H), 5,40 (s, 0,5H), 5,64 (m, 1H), 7,05-8,17 (m, 14H, H arom.). M⁺(ESI⁺): 497. M⁻(ESI⁻): 495.

Se disolvió ácido carboxílico, por ejemplo, ácido 3-*terc*-butoxiopropiónico (35 mg, 0,24 mmoles) en THF (2 mL). La solución resultante se enfrió a -15°C. Se añadieron NMM (84 µL, 0,76 mmoles), seguido por clorformato de isobutilo (33 µL, 0,25 mmoles). La mezcla se agitó a -15°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota el intermedio Id, por ejemplo, *N*-[(1*R*,2*Z*)-2-amino-2-(hidroxiimino)-1-feniletíl]-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (108 mg, 0,22 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla se agitó durante la noche, dejando aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en AcOEt y se lavó con NH₄Cl sat y NaHCO₃.

sat. Las fases acuosas se extrajeron con dos partes de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, dando el intermedio Id', por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(2E)-2-[(3-terc-butoxiopropanoil)amino]-2-(hidroxiimino)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (118 mg, rendimiento del 86%), que se usó directamente en el siguiente paso.

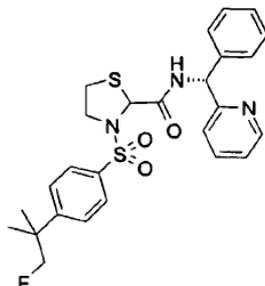
5 M⁺(ESI⁺): 625. M⁻(ESI⁻): 623.

Se suspendió el intermedio Id', por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(2E)-2-[(3-terc-butoxiopropanoil)amino]-2-(hidroxiimino)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (118 mg, 0,19 mmoles), en tolueno seco. Se añadió piridina (46 µL, 0,56 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo. Después de 7 horas la reacción se completó y los solventes se evaporaron.

10 El residuo crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con dos partes de salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con dos partes de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se disolvió en DCM (2,5 mL) y se añadió TFA (0,5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó 15 minutos a 0°C y después durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron. El aceite crudo se agitó 5 horas en MeOH, para hidrolizar el éster trifluoroacético formado. Después de la evaporación de los solventes, el producto deseado se purificó mediante cromatografía rápida (ciclohexano/EtOAc, gradiente desde 8:2 hasta 0:1), proporcionando el producto I, por ejemplo, 3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[5-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (25 mg, rendimiento del 24% sobre tres pasos) en una pureza del 100% por HPLC.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 1,85 (br s, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 5,38 (s, 0,5H), 5,44 (s, 0,5H), 6,37 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,66 (m, 5H), 7,91 (m, 2H). M⁺(ESI⁺): 551; M⁻(ESI⁻): 549.

20 Ejemplo 61: Preparación del producto XXX, por ejemplo, 3[[4-(2-fluoro-1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-N-[(R)-fenil-2-piridinilmetil]-2-tiazolidinacarboxamida



25 El compuesto éster metílico del ácido alfa,alfa-dimetil-4-[[2-[[[(R)-fenil-2-piridinilmetil]amino]carbonil]-3-tiazolidinil]sulfonil]-bencenoacético (ejemplo X) (54 mg, 0,1 mmoles) se disolvió en 3 mL de THF anhidro. La solución se enfrió a cero grados y se añadió LiBH₄ (3 mg, 0,15 mmoles, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de H₂O. El solvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar, 3-[[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-N-[(R)-fenil-2-piridinilmetil]-2-tiazolidinacarboxamida como un aceite incoloro (44 mg, rendimiento: 86%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); δ 8,07 (m, 2H); 7,82-7,97 (m, 3H); 7,28-7,58 (m, 9H); 6,26 (s, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,36 (d, 2H); 3,635 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 1,36 (s, 1H) M⁺(ESI⁺): 512,4. M⁻(ESI⁻): 510,3.

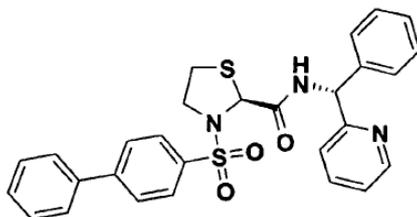
35 El compuesto 3-[[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)fenil] sulfonil]-N-[(R)-fenil-2-piridinilmetil]-2-tiazolidinacarboxamida (43 mg, 0,08 mmoles) se disolvió en 2 mL de DCM anhidro. La solución se enfrió a -78°C, y se añadió DAST (0,02 mL, 0,17 mmoles, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a -78°C y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ sat y se agitó durante 1 hora. El producto se extrajo con DCM (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó con EtOAc/cHex, 40:60) para dar el compuesto 3[[4-(2-fluoro-1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-N-[(R)-fenil-2-piridinilmetil]-2-tiazolidinacarboxamida, como un aceite naranja (14,8 mg, rendimiento: 36%, pureza por HPLC 98,1).

40 ¹H RMN (300 MHz, CH₂Cl₂); δ 8,58 (m, 2H); 7,83 (t, Jt = 8,29, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,19-7,40 (m, 9H); 6,10 (s, 1H); 5,46 (s, 1H); 3,95-4,06 (m, 1H); 3,65-3,78 (m, 1H); 2,92-2,99 (m, 3H); 2,55-2,64 (m, 1H); 1,25-1,37 (m, 6H). ¹⁹F-RMN (CH₂Cl₂) δ -138,6. M⁺(ESI⁺): 514,2; M⁻(ESI⁻): 512,2

Ejemplo 62: (2S)-3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil (piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

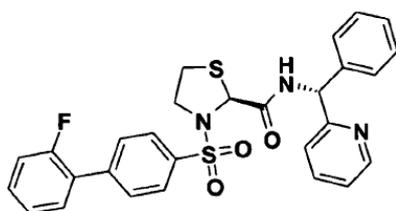
45 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-(((R)-fenil(piridin-2-il)metil)amino)-carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

M⁺(ESI⁺): 516; M⁻(ESI⁻): 514.



5 Ejemplo 63: (2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida. Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([(R)-fenil(piridin-2-il)metil]amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de 2'-fluorobifenil-4-il)sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

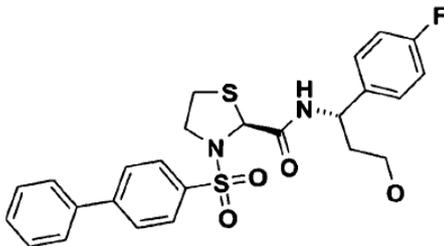
$M^+(ESI^+)$: 534,6; $M^-(ESI^-)$: 532,9.



10 Ejemplo 64: (2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.

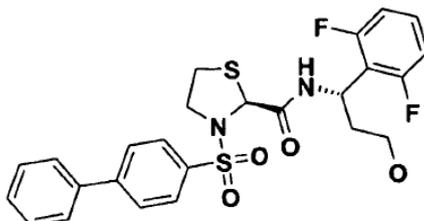
$M^+(ESI^+)$: 501,6; $M^-(ESI^-)$: 499,2.



15 Ejemplo 65: 3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

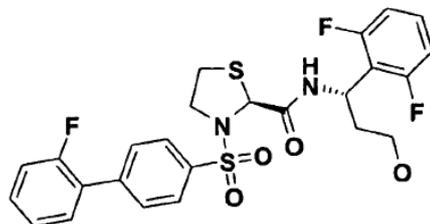
$M^+(ESI^+)$: 519,9; $M^-(ESI^-)$: 517,8.



20 Ejemplo 66: (2S)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de 2'-fluorobifenil-4-il)sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

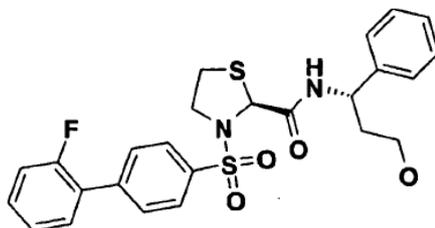
M⁺(ESI⁺): 537,9; M⁻(ESI⁻): 535,9.



Ejemplo 67: (2S)-3-[(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]amino]carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.

M⁺(ESI⁺): 501,9; M⁻(ESI⁻): 499,5.

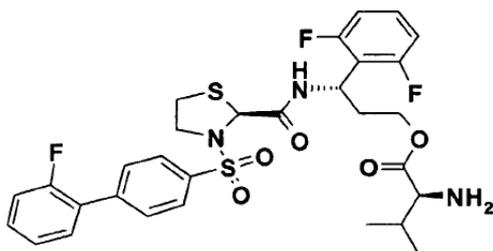


10 Ejemplo 68: Protocolos generales para la síntesis en fase líquida de derivados de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula general (I); por ejemplo, L-valinato de (3S)-3-([[(2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino)-3-(2,6-difluorofenil)propilo, L-valinato de (3S)-3-(2,6-difluorofenil)-3-([[(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]propilo, L-valinato de (3S)-3-([[(2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino)-3-fenilpropilo, L-valinato de (3S)-3-([[(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino)-3-fenilpropilo.

15 (2S)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-propil]-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (2,48 g, 4,62 mmoles) se disolvió en 40 mL de DMF:DCM (1:1) y se añadió DMAP (846 mg, 6,93 mmoles). A esta solución se añadió una solución preincubada 5 minutos de HOBt (937 mg, 6,93 mmoles), EDC (1,35 g, 6,93 mmoles) y Boc-L-valina (1,5 g, 6,93 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con ácido cítrico al 5%, NH₄Cl sat, NaHCO₃ sat y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante FC de 10:90 a 50:50 (EtOAc:ciclohexano) para dar el producto deseado N-(terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (3S)-3-(2,6-difluorofenil)-3-([[(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]propilo como un sólido blanco (3,04 g, 89,4%).

25 Se disolvió el compuesto N-(terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (3S)-3-(2,6-difluorofenil)-3-([[(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]propilo (3,04 g, 4,13 mmoles) en DCM (33 mL) a 0 grados y se añadieron 66 mL de HCl 4 M en dioxano. La reacción se agitó a 0 grados durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar una espuma blanca. La espuma se redisolvió en THF y se añadió 1 eq de ácido metanosulfónico (345 mg), el precipitado se filtró y secó para dar el producto deseado L-valinato de (3S)-3-(2,6-difluorofenil)-3-([[(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]propilo como un sólido blanco (2,53 g, rendimiento del 83,7%).

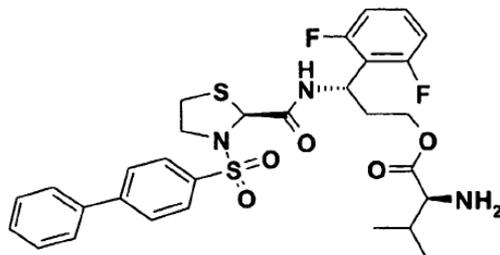
30 M⁺(ESI⁺): 636,7; M⁻(ESI⁻): 634,3.



Ejemplo 69: L-valinato de (3S)-3-(((2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino-3-(2,6-difluorofenil)propilo

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 68, a partir de 3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxi-3-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (ejemplo 65), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

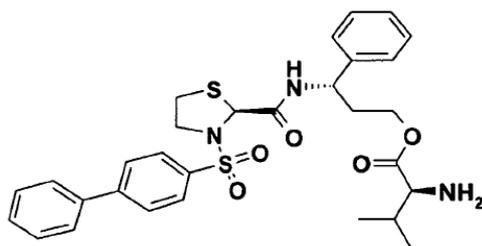
5 $M^+(ESI^+)$: 618,9; $M^-(ESI^-)$: 616,5.

Ejemplo 70: L-valinato de (3S)-3-(((2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino-3-fenilpropilo

10

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 68, a partir de (2S)-3-([(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (ejemplo 1), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

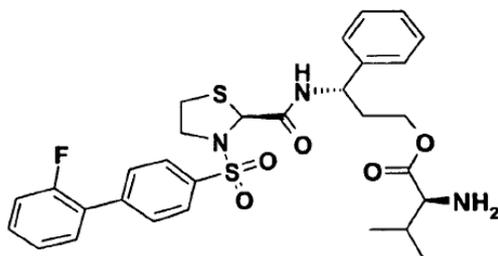
$M^+(ESI^+)$: 582,9; $M^-(ESI^-)$: 581,3.

Ejemplo 71: L-valinato de (3S)-3-(((2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino-3-fenilpropilo

15

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 68, a partir de (2S)-3-[(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida (ejemplo 67), se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 99% por HPLC.

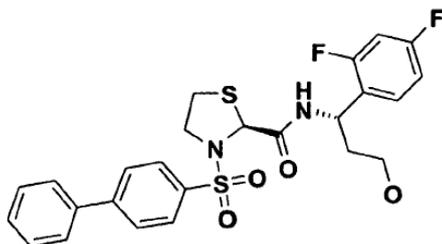
$M^+(ESI^+)$: 600,8; $M^-(ESI^-)$: 598,6.

Ejemplo 72: (2S)-3-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-(2,4-difluorofenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

20

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el ejemplo 1, a partir de (2S)-2-([(1S)-1-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-3-propil]amino)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (intermedio 6) y cloruro de[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 98% por HPLC.

$M^+(ESI^+)$: 519,6; $M^-(ESI^-)$: 517,6.



Ejemplo 73: Preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1 – Comprimidos

5 Se mezcla un compuesto de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula (II) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

10 Se mezcla un compuesto de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula (II) como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximada 1:1. La mezcla se rellena en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

15 Se mezclan un compuesto de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula (II), sacarosa y goma xantana, se pasan a través de una tamiz de malla No. 10 en la escala de EE UU y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89) en agua. Se diluyen benzoato de sodio, aroma y color con agua y se añaden con agitación. Se añade después suficiente agua.

Formulación 4 – Comprimidos

20 Se mezcla un compuesto de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula (II) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

25 Se disuelve un compuesto de 1,3-tiazolidina-2-carboxamida de fórmula (II) en un medio acuoso salino inyectable estéril tamponado para proporcionar una concentración satisfactoria.

Ejemplo 51: Ensayos biológicos

Los compuestos de fórmula (II) se sometieron a los siguientes ensayos biológicos *in vitro* e *in vivo*:

1) *Ensayo in vitro de competición de unión en receptor humano de prostaglandina F_{2α} usando un ensayo de centelleo por proximidad (SPA)*

30 Este ensayo permite determinar la afinidad de unión de los compuestos ensayados de fórmula (II) para el receptor humano de prostaglandina F_{2α}:

a) Preparación del receptor de prostaglandina F_{2α}:

35 Se subclonó el receptor humano de prostaglandina F_{2α} (ADNc de longitud completa) en el vector pCEP4 (Invitrogen) y se transfectó junto con el gen de resistencia a higromicina en células HEK 293 EBNA mediante el método de co-precipitación con fosfato de calcio. Las células resistentes al antibiótico se hicieron crecer con presión de selección constante en medio DMEM/F-12 suplementado con suero fetal de ternera al 2%, L-glutamina 4 mM y mezcla insulina-transferrina-selenio 8 ml/l (todos de Invitrogen) e higromicina 300 µg/ml a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. 48 horas antes de recoger, la expresión del receptor se aumentó añadiendo 5 mM de butirato de Na. Las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada en fosfato, se recogieron y precipitaron mediante centrifugación.

40 El precipitado celular se lisó mediante homogenización Dounce en sacarosa 250 mM, Tris-HCl 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM con inhibidores de proteasas según el fabricante (Boehringer Mannheim) a 4°C. El lisado se centrifugó a 1000g, 4°C durante 10 minutos y el sobrenadante se centrifugó a 160000g, 4°C durante 60 minutos. Los

precipitados de membrana se resuspendieron en tampón de unión (MES 10 mM pH 6,2, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM con inhibidores de proteasas), se congelaron en etanol en nieve carbónica y se almacenaron a -80°C.

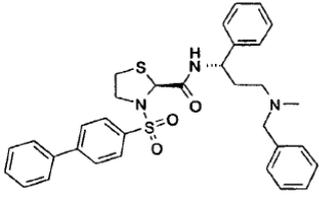
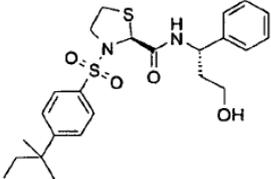
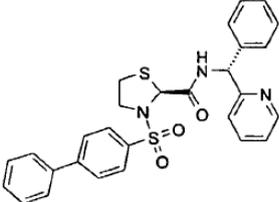
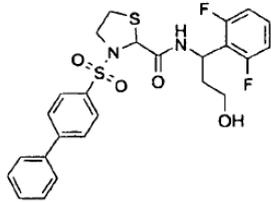
b) Determinación de los valores de afinidad de unión para los compuestos de prueba:

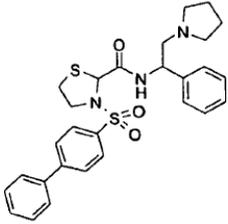
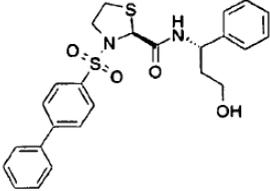
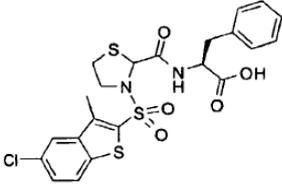
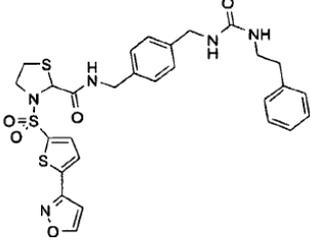
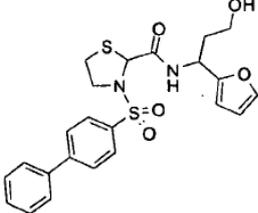
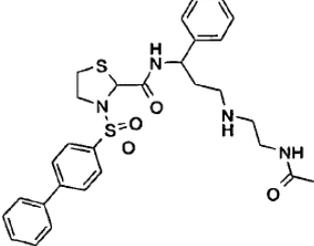
Se realizó la competición de la unión in vitro con el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) en placas de 96 pocillos Corning NBS. Brevemente, se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente 100 µl de tampón de unión que contenían de 15 a 30 µg de membranas purificadas, 4 mg/ml de bolas de SPA con aglutinina de germen de trigo (WGA) y de 1 a 2 nM de ³H-PGF₂-alfa (determinado mediante análisis de Scatchard) en DMSO al 1%. La unión no específica se determinó en presencia de 1 µM de prostaglandina F_{2α} no radioactiva. Las concentraciones de los compuestos (antagonistas) usadas para competir con el ligando radioactivo (agonista) fueron 10 µM, 3 µM, 1 µM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM. La radioactividad se contó en un contador de placas Microbeta y los datos de unión se analizaron usando el programa de ajuste de curvas iterativo no lineal "Prism" (GraphPad Software, Inc).

c) Resultados – Discusión

Los compuestos ensayados según la fórmula (II) indujeron una inhibición (ilustrada por los valores de K_i) de la unión de la prostaglandina F_{2α} a su receptor de menos de 10 µM. La afinidad de unión de compuestos preferidos de fórmula (II) al receptor humano de prostaglandina F_{2α} se ilustra en la tabla 1 posterior por medio de las correspondientes constantes de inhibición K_i. De los valores mostrados en la tabla 1, se puede concluir que dichos compuestos ensayados según la fórmula (II) muestran una unión significativa al receptor de prostaglandina F_{2α}.

Tabla 1. Afinidades de unión de los compuestos a ensayar de fórmula general (II) al receptor humano de prostaglandina F_{2α}, determinado en el ensayo competición de unión de centelleo por proximidad (contra prostaglandina F_{2α} como radioligando).

Estructura	Nombre IUPAC	Afinidad de unión para el receptor humano de prostaglandina F _{2α} K _i (µM)
	(2S)-N-((1S)-3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil-4-ilsulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,020
	(2S)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(4-terc-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,120
	(2S)-3-([1,1'-bifenil-4-ilsulfonil]-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,055
	3-([1,1'-bifenil-4-ilsulfonil]-N-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxi-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,050

Estructura	Nombre IUPAC	Afinidad de unión para el receptor humano de prostaglandina F _{2α} K _i (μM)
	3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,170
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,065
	ácido (2S)-2-[[[3-[5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil]amino]-3-fenilpropanoico	0,330
	3-[[5-(3-isoxazolil)-2-tienil)sulfonil]-N-{4{[(2-feniletil)amino]carbonil}amino metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	1,10
	3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-(2-furil)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,620
	N-(3-[[2-(acetilamino)etil]amino]-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	1,15

2) Ensayo funcional in vitro 1: Inhibición de la síntesis de IP3 (inositol trifosfato) inducida por prostaglandina F_{2α} en células HEK/EBNA que expresan el receptor de prostaglandina F_{2α}

La interacción de prostaglandina $F_{2\alpha}$ con su receptor produce síntesis de IP3, un segundo mensajero para la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático, implicado en el proceso de desencadenamiento de las concentraciones uterinas. El presente ensayo descrito posteriormente se puede usar para mostrar la inhibición de la síntesis de IP3 mediada por prostaglandina $F_{2\alpha}$ /receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$ por los compuestos ensayados de fórmula (II).

5 a) Materiales:

Las células 293-EBNA y el vector pCEP4 se compraron de Invitrogen; el suero bovino fetal de Cansera; la higromicina B de Roche Molecular Biochemicals; el medio DMEM-F12, L-glutamina de Life Technologies Inc.; [3H] inositol de Perkin Elmer Life Science; prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) de Sigma, columnas de cromatografía AG1-X8 de BioRad, placas de 96 pocillos negro/blanco de Corning Inc.

10 b) Construcciones:

Los ADNc del receptor humano de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ (hFP) y el receptor de rata de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (rFP) se subclonaron en el vector de expresión pCEP4 para generar pCEP4hFPuno y pCEP4rFP respectivamente.

c) Cultivo celular y transfección:

15 Las células 293-EBNA se hicieron crecer en medio DMEM-F12 suplementado con suero bovino fetal al 2% y L-glutamina 4 mM. Las células se transfectaron por el método de precipitación con fosfato de calcio con el plásmido apropiado y se seleccionaron para resistencia a higromicina B. Se ensayó la capacidad de las colonias supervivientes de mantener la unión específica de [3H]PGF $_{2\alpha}$. Los clones seleccionados se mantuvieron en medio DMEM-F12 suplementado con L-glutamina 4 mM, higromicina B 300 μ g/ml y suero bovino fetal al 2% (10% para células que expresaban rFP).

20 d) Medidas de inositol fosfato:

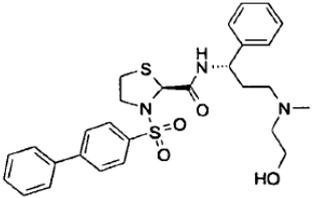
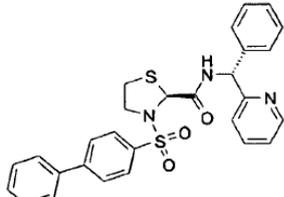
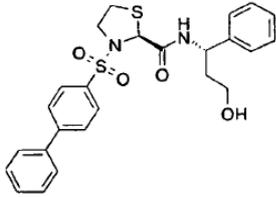
Las células se despegaron con PBS/EDTA, se lavaron con medio DMEM-F12 sin inositol y se sembraron a 80000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos prerrecubierta con poli-L-lisina. Las células se marcaron con *mio*-[3H] inositol a 4 μ Ci/ml en DMEM-F12 sin inositol suplementado con suero bovino fetal al 1%, L-glutamina 4 mM e higromicina B 300 μ g/ml. Después de 24 horas (células que expresaban rFP) o 40 horas (células que expresaban hFP), el medio se eliminó y las células se preincubaron durante 10 minutos en tampón de ensayo (DMEM-F12 sin inositol, Hepes 20 mM, BSA al 0,1%) que contenía LiCl 20 mM a 37°C. Para la dosis-respuesta de agonista, las células se estimularon después durante 1 hora a temperatura ambiente con concentraciones crecientes de PGF $_{2\alpha}$, en tampón de ensayo. Para la determinación de la IC $_{50}$ de los compuestos, las células se incubaron con concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de PGF $_{2\alpha}$ 30 nM (alrededor de 2X de la EC $_{50}$) e incubación adicional durante 1 hora. Para la determinación de la actividad agonista de los compuestos a ensayar mismos, los compuestos a ensayar se añadieron a las células a 10 μ M y 1 μ M durante 1 hora a temperatura ambiente.

En el curso de los tres experimentos mencionados anteriormente, la reacción se paró mediante adición de 1 ml de solución de parada (ácido perclórico al 2,4%) durante 10 minutos. Se transfirieron después 800 μ l a 400 μ l de solución neutralizante (KOH 0,72 N, KHCO $_3$ 0,6 M), se agitaron y sedimentaron durante al menos 2 horas a 4°C. Después de centrifugar 15 minutos a 2500 g, se cargó 1 ml del sobrenadante en una columna de cromatografía, seguido por dos lavados con 10 ml de agua. El IP3 a ser cuantificado se eluyó con 3 ml de tampón de elución (formato de amonio 1 M, ácido fórmico 0,1 M) y la radioactividad se contó en un contador de centelleo Beckman LS6000TA para medir la cantidad de [3H] inositol fosforilado.

40 e) Resultados y discusión

Se evaluaron las actividades de los compuestos de tiazolidina de fórmula (II) usando el ensayo biológico *in vitro* descrito anteriormente. En la tabla 2 posterior se dan valores representativos para algunos compuestos de ejemplo. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos de ejemplo según la fórmula (II) de antagonizar eficazmente la síntesis de IP3 inducida por prostaglandina $F_{2\alpha}$ mediada por el receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$. De los valores mostrados en la tabla 2, se puede derivar que dichos compuestos ensayados ejemplo según la fórmula (II) muestran una actividad significativa como antagonistas del receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$, ilustrado por los valores de IC $_{50}$ de en general menos de 2 μ M.

Tabla 2. Inhibición de la síntesis de IP3 en células HEK EBNA que expresan el receptor humano de prostaglandina $F_{2\alpha}$, por antagonistas tiazolidina de fórmula general (II).

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de la síntesis de IP3 inducida por prostaglandina $F_{2\alpha}$ IC ₅₀ (μM)
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,225
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,015
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,185

3) *Ensayo funcional in vitro 2: Inhibición de la movilización de Ca^{2+} inducida por prostaglandina $F_{2\alpha}$ en células HEK/EBNA que expresan el receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$, medido mediante FLIPR® (Lector de placas por imágenes fluorimétricas)*

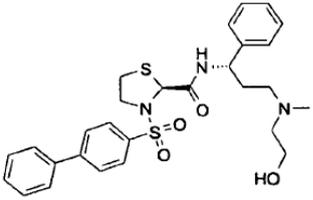
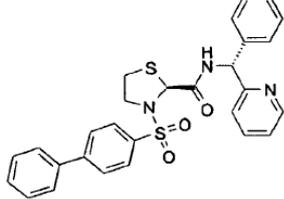
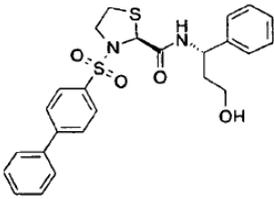
a) Medidas de la movilización de calcio por FLIPR (lector de placas por imágenes fluorimétricas)

Se sembraron células HEK EBNA a 60000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo negro/blanco prerrecubierta con poli-L-lisina. 24 horas después las células se cargaron con Fluo-4 4,5 nM en DMEM-F12 sin suero fetal de ternera durante 1-2 horas a 37°C. Para la dosis-respuesta a prostaglandina $F_{2\alpha}$ o medida de la actividad agonista de los compuestos, después de un lavado con tampón de FLIPR (Hepes 10 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), las células se estimularon con concentraciones crecientes de prostaglandina $F_{2\alpha}$ o compuestos a ensayar de fórmula (II). La movilización de calcio se midió después en el FLIPR durante 4 minutos. Para la determinación de la IC₅₀ de las moléculas, se añadieron concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar a las células 30 minutos antes del paso de lavado. Después del lavado con tampón FLIPR, se añadieron concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar a las células en tampón FLIPR y la movilización de calcio se midió durante 1 minuto. Después las células se estimularon con una concentración de 2 veces la EC₅₀ de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y la movilización de calcio se midió durante 4 minutos.

b) Resultados y discusión

Se evaluaron las actividades de los derivados de tiazolidina según la fórmula (II) usando el ensayo *in vitro* descrito anteriormente. Se dan valores representativos para algunos compuestos ejemplo en la tabla 3 a continuación. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos ejemplo según la fórmula (II) para antagonizar eficazmente la movilización intracelular de Ca^{2+} inducida por prostaglandina $F_{2\alpha}$ mediada por el receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$. De los valores de IC₅₀ mostrados en la tabla 3 se puede derivar que dichos compuestos ensayados ejemplo según la fórmula (II) muestran una actividad significativa como antagonistas del receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$, como se ilustra por los valores de IC₅₀ de en general menos de 2 μM.

Tabla 3. Inhibición de la movilización de Ca^{2+} en células HEK EBNA que expresan el receptor humano de prostaglandina $F_{2\alpha}$, por antagonistas tiazolidina de fórmula general (II).

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de la movilización de Ca^{2+} inducida por prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ IC_{50} (μM)
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-((1S)-3-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,202
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,020
	(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida	0,048

4) Ensayo in vivo: Reducción de la actividad contráctil uterina en ratas

a) Contracciones uterinas inducidas por $\text{PGF}_{2\alpha}$ o fluprostenol en ratas no gestantes

5 (i) Preparación del experimento

Se usaron ratas hembras Sprague Dawley no gestantes (Charles River, Calco, Italia) que pesaban 200-300 g. Recibieron una inyección i.p. de 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dietilestilbestrol (DES) 18 y 24 horas antes del experimento. El día del experimento, fueron anestesiadas con uretano (1,05 g/kg, i.p.) y colocadas en una mesa de operaciones homeotérmica. Se aisló después la tráquea y se canuló con un tubo de polietileno (PE) adecuado. Se hizo una incisión en la línea media a nivel del hipogastrio, se expuso un cuerno uterino y el extremo del tubo se cerró (cerca del ovario) mediante una ligadura con seda quirúrgica. Alrededor de 3 cm posterior a la primera ligazón, se incidió la pared del cuerno uterino (cerca del cuerpo del útero) y se insertó un tubo PE240 en el lumen y se aseguró con seda quirúrgica. Después de llenar la cavidad interna con 0,2 ml de solución salina fisiológica estéril, el catéter se conectó a un sistema de amplificación/registro (MacLab, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia) a través de un transductor de presión P23ID Gould Statham. Se aisló después una vena yugular y se canuló con un catéter PE60 conectado a una aguja mariposa para la administración intravenosa de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ (Sigma Chem. co. St. Louis, MO, EE UU) y (\pm)fluprostenol (Cayman Chemicals, Ann Arbor, Mi, EE UU) o compuestos a ensayar. Para la administración oral, se canuló el esófago con un catéter PE90.

Para obtener información respecto a los niveles en plasma de los compuesto a ensayar, 2, 30, 90 y 210 minutos después de la administración intravenosa o 30, 60, 120 y 210 minutos después de la administración oral, se recogieron muestras de 0,5 ml de sangre de la arteria carótida previamente canulada con un catéter PE60. El plasma se obtuvo después mediante procedimiento estándar de laboratorio y las muestras resultantes se almacenaron a -20°C para determinaciones sucesivas.

Después de un periodo de estabilización adecuado, se realizaron administraciones repetidas de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ (mediante una infusión intravenosa de 10 minutos) o fluprostenol (mediante inyección intravenosa rápida) cada 35 minutos durante 9 veces en total. La respuesta contráctil obtenida de la tercera inyección de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ o fluprostenol se ajustó como el 100%. Cinco minutos antes de la cuarta inyección de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ y (\pm)fluprostenol, el compuesto a ensayar de fórmula (II) (es decir, un antagonista de FP) se inyectó por vía intravenosa como una infusión de 5 minutos.

(ii) Resultados y discusión

Como cada administración de prostaglandina $F_{2\alpha}$ o fluprostenol indujo una serie de contracciones uterinas, la respuesta contráctil resultante se cuantificó midiendo el área bajo la curva (AUC) de cambios en la presión uterina intraluminal (mediante el software Chart V4.04 para Windows, PowerLab ADInstruments, Castle Hill, Australia) durante los primeros 15 minutos del periodo de 35 minutos después de la inyección (contracciones uterinas inducidas por prostaglandina $F_{2\alpha}$) o los 35 minutos enteros (para fluprostenol). Se calcularon variaciones en porcentaje de las AUC determinadas después de cada inyección de prostaglandina $F_{2\alpha}$ o fluprostenol en comparación con la AUC obtenida con la tercera inyección (ajustada como el 100%) de prostaglandina $F_{2\alpha}$ o fluprostenol. El efecto del compuesto ensayado se expresó en cada tiempo como el porcentaje de inhibición de los valores de variación anteriores después de la administración de cada dosis de compuesto ensayado comparado con el obtenido en el correspondiente tiempo en el grupo que recibía vehículo solo. De los valores de inhibición obtenidos para cada grupo de dosis en el efecto pico, se representó una curva de dosis-respuesta y, cuando fue posible, se calculó el valor relativo de ED_{50} (mediante el software estadístico S-Plus 2000 v.4.6, Mathsoft, Inc. Seattle, Washington, EE UU).

Por ejemplo, el compuesto (2S)-3-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, 40 minutos después de administración por vía i.v., produjo inhibición de las contracciones uterinas del 26%, a una dosis acumulada de 30 mg/kg.

b) Contracciones uterinas espontáneas en ratas gestantes del periodo final

(i) Preparación del experimento

Se anestesiaron ratas hembras Sprague Dawley gestantes del periodo final (19-21 días de gestación) (Charles River, Calco, Italia) que pesaban de 350-400 g con uretano (1,05 g/kg, i.p.) y se colocaron en una mesa de operaciones homeotérmica. Se aisló la tráquea y se canuló con un tubo de polietileno (PE) adecuado. Se hizo una incisión en la línea media a nivel del hipogastrio, se expuso un cuerno uterino gestante y el extremo del tubo se cerró (cerca del ovario) mediante una ligadura con seda quirúrgica. En la correspondencia del último feto cerca del ovario mencionado anteriormente, se incidió la pared del cuerno uterino teniendo cuidado de no dañar la placenta adyacente y se insertó en el lumen un tubo PE240 con un globo de látex (9 mm de longitud vacío, capacidad 0,1 ml; Radnoti, Monrovia, CA, EE UU) encima y se aseguró con seda quirúrgica. Después de llenar la cavidad interna del globo de látex con 0,1 ml de solución salina fisiológica estéril, el catéter se conectó a un sistema de amplificación/registro (MacLab, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia) a través de un transductor de presión P231D Gould Statham. Se aisló después una vena yugular y se canuló con un catéter PE60 conectado a una aguja mariposa para la administración intravenosa de vehículo o compuestos a ensayar.

Después de un periodo de estabilización adecuado, se administraron vehículo o dosis crecientes del compuesto a ensayar mediante una infusión intravenosa de 10 minutos. Cada administración de dosis fue seguida por un periodo de recuperación de 30 minutos.

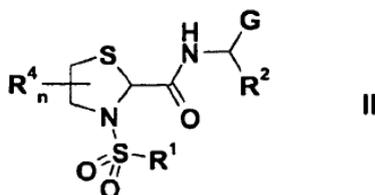
(ii) Resultados y discusión

La respuesta contráctil espontánea del útero se cuantificó evaluando el área bajo la curva (AUC) de cambios en la presión uterina intraluminal durante el tiempo (mediante el software Chart V4.04 para Windows, PowerLab ADInstruments, Castle Hill, Australia). El efecto del compuesto ensayado en la contracción uterina espontánea se evaluó como la variación de porcentaje de la AUC calculada en un intervalo de 10 minutos después de la administración de cada dosis de compuesto ensayado comparada con la AUC en un intervalo de 10 minutos antes de la administración de la primera dosis de compuesto de prueba (valor basal). Cuando fue posible, se representó una curva de dosis-respuesta (de efecto pico) y se calculó el valor relativo de ED_{50} (mediante el software estadístico S-Plus 2000 v.4.6, Mathsoft, Inc. Seattle, Washington, EE UU).

Por ejemplo, el compuesto (2S)-3-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida, tras la administración por vía i.v. (infusión durante 10 minutos), produjo inhibición de las contracciones uterinas de >50%, a una dosis acumulada de 30 mg/kg con un valor de ED_{50} calculado de 28 mg/kg o 2,8 mg/kg/min en el experimento explicado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto según la fórmula II



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 5 G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ heteroarilo, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈, dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo.

- 10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, dichos grupos (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos (hetero)cicloalquilo o arilo o heteroarilo.

- 15 R² se selecciona del grupo que consiste en H, carboxi, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, carboxi alquilo C₁-C₅, alquilo C₁-C₅ acilo, alquilo C₁-C₅ alcocarbonilo, alquilo C₁-C₅ aminocarbonilo, alquilo C₁-C₅ aciloxi, alquilo C₁-C₅ acilamino, alquilo C₁-C₅ ureido, alquilo C₁-C₅ amino, alquilo C₁-C₅ alcoxi, alquilo C₁-C₅ sulfanilo, alquilo C₁-C₅ sulfinilo, alquilo C₁-C₅ sulfonilo, alquilo C₁-C₅ sulfonilamino, alquilo C₁-C₅ sulfoniloxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₂-C₆ heteroarilo, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo, alqueno C₂-C₆ arilo, alqueno C₂-C₆ heteroarilo, alqueno C₂-C₆ arilo, alqueno C₂-C₆ heteroarilo, o

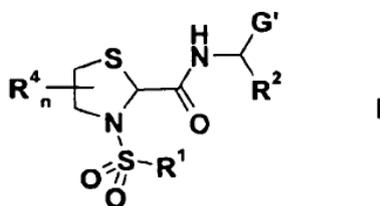
R² y G pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₈;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆;

- 20 n es un número entero de 0 a 2;

para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de dismenorrea, parto prematuro, nacimiento prematuro o para parar la dilatación antes de un parto por cesárea.

2. Uso según la reivindicación 1, en donde G es un grupo arilo.
 3. Uso de compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, para la inhibición de un receptor de prostaglandina.
 25 4. Uso según la reivindicación 3, en donde dicho receptor de prostaglandina es el receptor de prostaglandina F_{2α}.
 5. Compuesto de tiazolidina carboxamida según la fórmula (I),

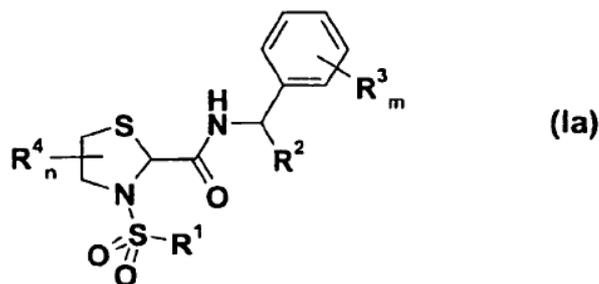


así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 30 G' se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden estar fusionados con grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo;

R¹, R², R⁴ y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

6. Compuesto de tiazolidina carboxamida según la reivindicación 5, dichos compuestos tienen la fórmula (Ia):



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R^1 , R^2 , R^4 y n son como se ha definido en la reivindicación 1,

- 5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 arilo, alquilo C_1-C_6 heteroarilo, alquilo C_1-C_3 cicloalquilo, alquilo C_1-C_3 heterocicloalquilo, alquenilo C_2-C_6 arilo o heteroarilo, alquinilo C_2-C_6 arilo o heteroarilo, carboxi, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfínilo;
- m es un número entero de 0 a 3.
- 10 7. Compuesto de tiazolidina carboxamida según las reivindicaciones 5 o 6 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, halógeno, alcoxi, sulfanilo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.
8. Compuesto de tiazolidina carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, por lo que R^2 es un grupo alquilo $C_1-C_3-A-R^5$, en donde,
- 15 A es O o un grupo de la fórmula $N-B-R^6$; en donde
- B se selecciona del grupo que consiste en un enlace, un residuo de aminoácido, $(C=O)$, $(C=O)-O$, $(C=O)-NR^7$ o SO_2 ;
- 20 R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 arilo, alquilo C_1-C_6 heteroarilo, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo, alquenilo C_2-C_6 arilo o heteroarilo, alquinilo C_2-C_6 arilo o heteroarilo, o
- R^6 y R^7 o R^5 y $B-R^6$ junto con los respectivos átomos de nitrógeno a los que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir.
- 25 9. Un compuesto de tiazolidina carboxamida según la reivindicación 8, en donde R^2 es alquilo $C_1-C_3-A-R^5$, en donde A es O y R^5 es H, o A es $N-B-R^6$ siendo B un enlace, y R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , incluyendo alquilo C_1-C_3 hidroxilo, alquilo C_1-C_3 carboxilo, alquilo C_1-C_3 aminocarbonilo, alquilo C_1-C_3 alcocarbonilo, alquilo C_1-C_3 arilo, alquilo C_1-C_3 heteroarilo, alquilo C_1-C_3 cicloalquilo, alquilo C_1-C_3 heterocicloalquilo.
- 30 10. Un compuesto de tiazolidina carboxamida según la reivindicación 7, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.
11. Un compuesto de tiazolidina carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde R^1 es un fenilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado o arilo, R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_1-C_3-A-R^5$, en donde A es O y R^5 es H, o A es $N-B-R^6$ siendo B un enlace y R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 arilo, alquilo C_1-C_3 heteroarilo, alquilo C_1-C_3 hidroxilo.
- 35 12. Un compuesto de tiazolidina carboxamida según la reivindicación 11, en donde R^1 es un bifenilo o un grupo *terc*-butil fenilo, R^2 es alquilo $C_1-C_3-A-R^5$, en donde A es O y R^5 es H, o A es $N-B-R^6$, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 arilo, alquilo C_1-C_3 heteroarilo, alquilo C_1-C_3 hidroxilo, B es un enlace, R^3 es flúor, m es 0, 1 ó 2 y n es 0.
- 40 13. Un compuesto de tiazolidina carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado del grupo que consiste en:

(2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonyl)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- (2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2R)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2R)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3[(4-*terc*-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- ácido (2S)-2-({[3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-3-fenilpropanoico
- 5 ácido (2S)-2-({[3-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-3-fenilpropanoico
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-{metil[2-(2-piridinil)etil]amino}-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenil-2-propenil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-(dietilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(R)-fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[(2-furilmetil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[2-(2-hidroxietil)-1-piperidinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- ácido (2S)-3-fenil-2-({[3-[(5-(2-piridinil)-2-tienil] sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)propanoico
- 20 (2S)-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(4-*terc*-pentilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- (2S)-N-[(1S)-3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[(2S)-tetrahidro-2-furanilmetil]amino)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(1-piperidinil)etil]amino]propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(2-piridinil)etil]amino]propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenil-3-[[2-(3-piridinil)etil]amino]propil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,3-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,5-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2,6-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-metilbencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3,4-difluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 40 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-(3-[(2S)-2-hidroxi-2-propil] amino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[(5-metil-2-furil) metil]amino)-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[2-(1H-indol-3-il)etil] amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[2-(4-morfolinil) etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[2-(dimetilamino) etil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-[[3-(4-morfolinil) propil]amino]-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-{metil[(1*R*)-1-feniletil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-{metil[(1*S*)-1-feniletil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-{metil[2-(2-piridinil) etil]amino}-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-metilbencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-fenoxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(3-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(4-fluorobencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-(4-fenoxibencil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida 1-óxido
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*R*)-{(6-[2-(dimetilamino) etoxi]-2-piridinil)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*R*)-fenil(2-piridinil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[(*S*)-fenil(2-piridinil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(3-furil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-({(1S,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetilbicclo[3.1.1]hept-3-il} metil)amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-(1-piperazinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-(1-piperidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-(1-pirrolidinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[2-(4-morfolinil)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[2-(dimetilamino)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-((3R)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-((3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3,5-dimetil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(3-metil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(4-morfolinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(dietilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(2-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(2-metilfenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(3-piridinil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-hidroxi-1-(4-metilfenil)propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[fenil(2-piridinil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[(2-feniletil) amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[(2-fenilpropil)amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[(2-piridinilmetil)amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 35 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[(3-piridinilmetil)amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[1-fenil-3-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-[(2-furilmetil) (metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-[(2-furilmetil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 40 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-N-[3-[(2-hidroxi-2-feniletil)(metil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-hidroxiciclohexil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-hidroxi-etil)(metil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-hidroxi-etil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 5 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-hidroxi-propil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil) pirrolidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2*R*)-2-(metoximetil) pirrolidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2*S*)-2-(metoximetil) pirrolidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3,5-difluorobencil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 10 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-hidroxi-3-fenilpropil)(metil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-hidroxi-propil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidinil]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(4-fluorobencil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-(dimetilamino) propil)(metil)amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 15 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(2-(hidroximetil)-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(3-(hidroximetil)-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[(4-(hidroximetil)-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-*N*-{3-[metil(2-feniletil) amino]-1-fenilpropil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 20 3-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-(2-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-etilhexil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-feniletil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 25 3-[(4-clorofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(4-metilbencil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-*N*-[1-(2-furil)-3-hidroxi-propil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-yodofenil)sulfonil]-*N*-{4-[[[(4-metilbencil)amino] carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(1,2-difeniletil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(1-feniletil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 30 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2-furilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(2-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-(3-piridinilmetil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 35 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-{1-(4-clorofenil) ciclopropil]metil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-*N*-{4-[3-(dimetilamino) propoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
 3-[[5-(3-isoxazolil)-2-tienil]sulfonil]-*N*-{4-[[[(2-feniletil)amino]carbonil]amino]metil]bencil}-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

- {4-[(3S)-3-({[(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-3-fenilpropil]-1-piperazinil]acetato de etilo
- [[{(3S)-3-({[(2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-3-fenilpropil]metil}amino] acetato de metilo
- 5 *N*-(2,2-difeniletil)-3-(8-quinolinilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(2-aminobencil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-[[2-(acetilamino)etil]amino]-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-amino-1-fenilpropil)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(3-aminobencil)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 10 *N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-(4-aminobencil)-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[(1*R*)-1-bencil-2-hidroxietyl]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[(6-amino-3-piridinil)metil]-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxiopropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 15 *N*-[1-(1-benzofuran-2-il)-3-hidroxiopropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-[(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[1-(2-furil)-3-hidroxiopropil]-3-[(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(1-azepanil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 20 *N*-[3-(4-acetil-1-piperazinil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(4-bencil-4-hidroxi-1-piperidinil)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(acetilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-(bencilamino)-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[4-({[(hexilamino)carbonil]amino}metil)bencil]-3-(fenilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 25 *N*-[4-({[(hexilamino)carbonil]amino}metil)bencil]-3-[[5-(3-isoxazolil)-2-tienil]sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-[(1-adamantilmetil)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-[(2*R*)-2-(anilinometil)pirrolidinil]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-[(2*S*)-2-(anilinometil)pirrolidinil]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[3-[bencil(2-hidroxietyl)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 30 *N*-[3-[bencil(metil)amino]-1-fenilpropil]-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-[4-({[(2-etilhexil)amino]carbonil}amino)metil]bencil]-3-[(4-yodofenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-benzhidril-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-benzhidril-3-(8-quinolinilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-bencil-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il}metanamina
- 35 *N*-bencil-3-([1,1'-bifenil]-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- N*-bencil-3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida
- 3-[[{(3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)metil]fenilcarbamato de *terc*-butilo
- 5-[2-[[{(3-[(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-etil]-2-piridinil]carbamato de *terc*-butilo
- L-valinato de (3S)-3-({[(2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il]carbonil}amino)-3-(2,6-difluorofenil)propilo

L-valinato de (3S)-3-(2,6-difluorofenil)-3-(((2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino]propilo

L-valinato de (3S)-3-(((2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino]-3-fenilpropilo

L-valinato de (3S)-3-(((2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino]-3-fenilpropilo

5

(2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

ácido 3-(((3S)-3-(((3-(bifenil-4-ilsulfonil)-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino)-3-fenilpropil)amino) sulfonil)benzoico

(2S)-N-[(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-N-[(R)-fenil (piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-N-[(S)-(1-metilpiperidin-4-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

10

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(2-cloropiridin-4-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(6-hidroxipiridin-3-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-[(2'-fluorobifenil-4-il)sulfonil]-N-[(R)-fenil (piridin-4-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-[(4-yodofenil)sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

15

2-metil-2-(4-[[2-(((R)-fenil(piridin-2-il)metil)amino) carbonil]-1,3-tiazolidin-3-il]sulfonil)fenil)propanoato de metilo

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)(fenil) metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1S)-3-[metil (metilsulfonil)amino]-1-fenilpropil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

3-[[4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

(2S)-3-[(4-bromofenil)sulfonil]-N-[(R)-fenil(piridin-2-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

20

L-valinato de (3S)-3-fenil-3-(((2S)-3-[(4-vinilfenil) sulfonil]-1,3-tiazolidin-2-il)carbonil)amino]propilo

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi] piridin-2-il)(fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il](fenil)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida

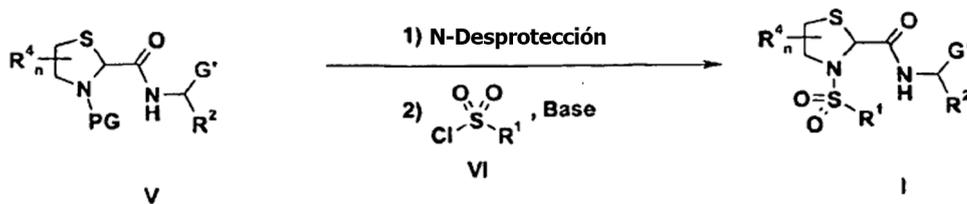
3-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[fenil(1-L-valilpiperidin-4-il)metil]-1,3-tiazolidina-2-carboxamida.

14.
25

Un compuesto tiazolidina carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13 para su uso como un medicamento.

15. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto tiazolidina carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13 y un soporte diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

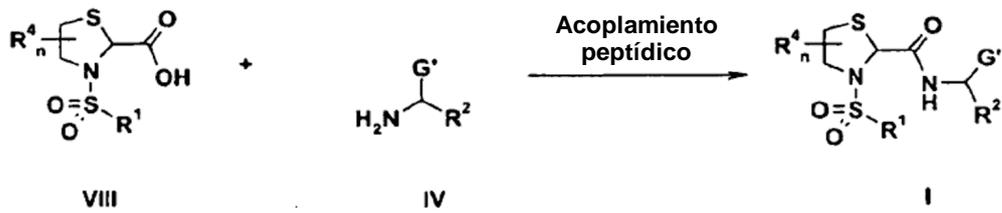
16. Un método para preparar un compuesto tiazolidina carboxamida de fórmula (Ia) según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, que comprende el siguiente paso:



30

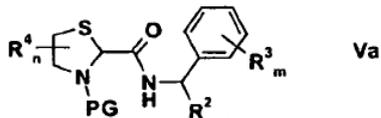
en donde PG, G', R¹, R², R⁴, m y n son como se ha definido anteriormente.

17. Un método para preparar un compuesto tiazolidina carboxamida de fórmula (Ia) según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, que comprende el siguiente paso:



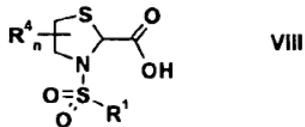
en donde G', R¹, R², R⁴, m y n son como se ha definido anteriormente.

18. Un compuesto intermedio de fórmula Va,



- 5 en donde PG es H, R², R⁴, n y m son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, siempre que R² no pueda ser un hidrógeno.

19. Un compuesto intermedio de fórmula VIII,



- 10 en donde R¹ es un 1,1'-bifenilo o un grupo terc-butil fenilo y R⁴ y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13.