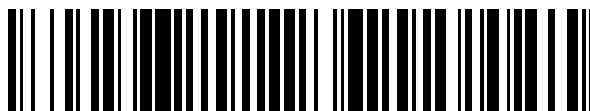


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 616**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 08866836 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014** **EP 2245020**

54 Título: **Derivados de tiazolilidin urea y de amidas y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.12.2007 US 15996

18.12.2008 US 338849

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2014

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

FAGHIH, RAMIN;
GFESSER, GREGORY A.;
MORTELL, KATHLEEN H. y
GOPALAKRISHNAN, MURALI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 616 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 tiazolilidin urea y de amidas y procedimientos de uso de los mismos

5 **Ámbito técnico**

La invención se refiere a nuevos derivados de tiazolilidin urea y de amidas que son moduladores alostéricos positivos de los receptores nicotínicos neuronales, a composiciones que comprenden los mismos, a procesos para la preparación de dichos compuestos y a procedimientos para el uso de dichos compuestos y composiciones.

10 **Descripción de la tecnología relacionada**

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) pertenecen a la superfamilia de canales iónicos operados por ligando (LGIC), y operan el flujo de cationes controlados por la acetilcolina (ACh). Los nAChRs pueden dividirse en receptores nicotínicos de la unión muscular (NMJ) y nAChRs neuronales o receptores nicotínicos neuronales (NNRs). Los NNRs están ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso central (CNS) y el sistema nervioso periférico (PNS). Se entiende que los NNRs juegan un importante papel en la regulación de la función del CNS y en la liberación de muchos neurotransmisores, por ejemplo, ACh, noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA, entre otros, dando como resultado un amplio conjunto de efectos fisiológicos.

Hasta la fecha se han comunicado dieciséis subunidades de los nAChRs que se identifican como $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$ y, δ y ϵ . De entre estas subunidades, nueve subunidades, desde la $\alpha 2$ hasta la $\alpha 7$ y desde la $\beta 2$ hasta la $\beta 4$, existen mayoritariamente en el cerebro de mamíferos. También existen múltiples complejos de nAChR funcionalmente distintos, por ejemplo, cinco subunidades $\alpha 7$ pueden formar un receptor como un pentámero homomérico funcional, o pueden complejarse entre sí combinaciones de diferentes subunidades, como en el caso de los receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ (véase, por ejemplo, Vincler, M., y col., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11 (7): 891 - 897; Paterson, D., y col., Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75 - 111; Hogg, R. C., y col., Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 2003, 147: 1 - 46; Gotti, C. y col., Prog. Neurobiol., 2004, 74: 363 - 396).

El receptor homomérico $\alpha 7$ es uno de los receptores nicotínicos más abundantes, junto con los receptores $\alpha 4\beta 2$, en el cerebro humano, en el que se expresa abundantemente en el hipocampo, la corteza, los núcleos talámicos, el área tegmentaria ventral y la sustancia negra (véase, por ejemplo, Broad, L. M., y col., Drugs of the Future, 2007, 32 (2): 161 - 170).

También se ha investigado activamente el papel de un NNR $\alpha 7$ en la señalización neuronal del CNS (véase, por ejemplo, Couturier, S., y col., Neuron, 1990, 5: 847 - 56). Se ha demostrado que los NNRs $\alpha 7$ regulan la excitabilidad interneuronal, modulan la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores, y producen unos efectos neuroprotectores en modelos experimentales *in vitro* de daño celular (véase, por ejemplo, Alkondon, M., y col., Prog. Brain Res., 2004, 145: 109 - 20).

Los estudios biofísicos han demostrado que cuando las subunidades $\alpha 7$ son expresadas en sistemas de expresión heterólogos, se activan y se desensibilizan rápidamente, y adicionalmente muestran una permeabilidad al calcio relativamente mayor en comparación con otras combinaciones de NNR (véase, por ejemplo, Dajas-Bailador, y col., Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25: 317 - 24).

Los NNRs, en general, están implicados en varias funciones cognitivas, tales como el aprendizaje, la memoria, la atención, y por lo tanto en trastornos del CNS, es decir, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastorno bipolar, dolor y dependencia tabáquica (véase, por ejemplo, Keller, J. J., y col., Behav. Brain Res., 2005, 162: 143 - 52; Gundish, D., Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15 (9): 1221 - 1239; De Luca, V., y col., Acta Psychiatr. Scand., 2006, 114: 211 - 5).

Más particularmente, los NNRs $\alpha 7$ se han relacionado con afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el ADHD, la AD, el deterioro cognitivo leve (MCI), la demencia senil, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, así como con deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia (véase, por ejemplo, Martin, L. F., y col., Psychopharmacology (Berl), 2004, 174: 54 - 64; Romanelli, M. N., y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 2007, 17 (11): 1365 - 1377). También se ha informado de que los NNRs $\alpha 7$ ralentizan la progresión de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer (D'Andrea, M. R., y col., Curr. Pharm. Des., 2006, 12: 677 - 84).

Consecuentemente, la modulación de la actividad de los NNRs $\alpha 7$ muestra un potencial prometedor para prevenir o tratar varias de las enfermedades indicadas anteriormente, tales como la AD, otras demencias, la esquizofrenia y la neurodegeneración, con una patología subyacente que implica una función cognitiva que incluye, por ejemplo, aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (véase, por ejemplo, Gotti, C., y col., Curr. Pharm. Des., 2006, 12: 407- 428).

Los ligandos del NNR también se han implicado en el abandono del tabaco, el control de peso y como potenciales analgésicos (véase, por ejemplo, Balbani, A. P. S., y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13 (7): 287 - 297; Gurwitz, D., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, 8(6): 747 - 760; Vincler, M., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2005, 14 (10): 1191 - 1198; Bunnelle, W. H., y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13 (7): 1003 - 1021; Decker, M. W., y col., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2001, 10 (10): 1819 - 1830; Vincler, M., y col., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11 (7): 891 - 897).

Se sabe que la nicotina proporciona una mejora en la atención y el rendimiento cognitivo, reduce la ansiedad, mejora la activación sensorial, y produce analgesia y efectos neuroprotectores cuando se administra. Dichos efectos están mediados por el efecto no selectivo de la nicotina en diversos subtipos de receptores nicotínicos. Sin embargo, la nicotina también produce consecuencias adversas, tales como problemas cardiovasculares e gastrointestinales. Consecuentemente, existe una necesidad de identificar compuestos selectivos para subtipos que engloben los efectos beneficiosos de la nicotina, o de un ligando del NNR, mientras se eliminan o disminuyen los efectos adversos.

Algunos ejemplos de ligandos notificados del NNR son los agonistas del NNR $\alpha 7$, tales como PNU-282987 (véase, por ejemplo, Hajos, M., y col., J. Pharmacol. Exp. Ther, 2005, 312: 1213 - 22). Otro compuesto es el SSR180711A (Pichat, P., y col., (2004) SSR180711A, Society for Neuroscience, número de resumen 583.3).

Se ha informado de que otro compuesto, el AR-R17779, mejora el rendimiento de las ratas en el reconocimiento social, el laberinto de agua o en modelos de evitación inhibitoria de dominios cognitivos (Van Kampen, M., y col., Psychopharmacology (Berl) 2004, 172: 375 - 83). También se ha informado de que el AR-R17779 facilita la inducción de la potenciación a largo plazo del hipocampo (LTP) en un modelo celular propuesto de aprendizaje y memoria en ratas (Hunter, B. E., y col., Neurosci. Lett., 1994, 168: 130 - 4).

A pesar de los efectos beneficiosos de los ligandos del NNR, aún no se sabe si el tratamiento crónico con agonistas que afecten a los NNRs puede proporcionar un beneficio subóptimo debido a la activación sostenida y la desensibilización del NNR. Al contrario que los agonistas, la administración de un modulador alostérico positivo (PAM) puede reforzar la transmisión colinérgica endógena sin estimular directamente el receptor objetivo (véase, por ejemplo, Albuquerque, E. X., y col., Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2001, 15 Supl. 1: S19 - 25). Los PAMs nicotínicos podrían modular selectivamente la actividad de la ACh en los NNRs $\alpha 7$. Consecuentemente, más recientemente han aparecido PAMs selectivos para los NNR $\alpha 7$ (véase, por ejemplo, Faghih, R., y col., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2007, 2 (2): 99 - 106).

Consecuentemente, sería beneficioso dirigirse a la función del NNR $\alpha 7$ mejorando los efectos del neurotransmisor endógeno acetilcolina a través de PAMs que puedan reforzar la neurotransmisión colinérgica endógena sin activar directamente los NNRs $\alpha 7$, como los agonistas. De hecho, se ha demostrado que los PAMs para mejorar la actividad del canal son clínicamente eficaces en los receptores GABA_A donde las benzodiazepinas, los barbituratos y los neuroesteroides se comportan como PAMs actuando en sitios distintos (véase, por ejemplo, Hevers, W., y col., Mol. Neurobiol., 1998, 18: 35 - 86).

Hasta la fecha sólo se conocen unos pocos PAMs del NNR, tales como 5-hidroxiindol (5-HI), ivermectina, galantamina, albúmina sérica bovina y SLUR-1, un péptido derivado de la acetilcolinesterasa (AChE). Recientemente se ha informado de que la genisteína, un inhibidor de cinasa, aumenta las respuestas $\alpha 7$, y se ha informado de que el PNU-120596, un derivado de la urea, aumenta la potencia y la eficacia máxima de la ACh, así como que mejora las deficiencias de comunicación auditiva inducidas por la anfetamina en ratas. Otros PAMs del NNR incluyen derivados de quinuclidina, indol, benzopirazol, tiazol y benzoisotiazoles (véase, por ejemplo, Hurst, R. S., y col., J. Neurosci., 2005, 25: 4396 - 4405; Broad, L. M., y col., Drugs of the Future, 2007, 32 (2): 161 - 170; el documento US 7.160.876).

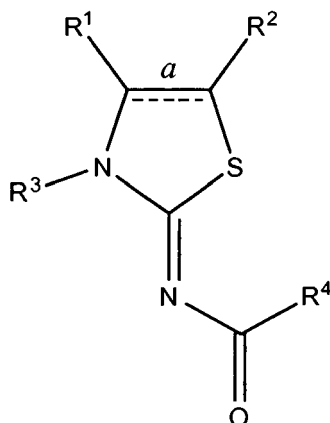
Sin embargo, los PAMs del NNR conocidos actualmente muestran generalmente una actividad débil, tienen un conjunto de efectos no específicos o únicamente consiguen un acceso limitado al sistema nervioso central, donde se expresan abundantemente los NNRs $\alpha 7$. Además, los compuestos conocidos de iminotiazolina muestran una actividad herbicida (véase, por ejemplo, el documento US 5.312.798; el documento US 5.244.863; el documento US 6.165.943; el documento WO 01/10853; el documento WO 98/42703; el documento EP 0446802), pero no se ha informado de que muestren una actividad PAM del NNR.

Consecuentemente, sería beneficioso identificar y proporcionar nuevos compuestos PAM de los NNRs y composiciones para tratar o prevenir afecciones asociadas con los NNRs $\alpha 7$. Sería particularmente beneficioso que dichos compuestos pudieran proporcionar una eficacia mejorada del tratamiento reduciendo al mismo tiempo los efectos adversos asociados con los compuestos que se dirigen a los receptores nicotínicos neuronales mediante la modulación selectiva de los NNRs $\alpha 7$.

Consecuentemente, la presente invención desvela nuevos derivados de tiazolilidin urea y de amidas que son PAMs de los NNRs, y composiciones, procedimientos de preparación y usos de los mismos.

Resumen de la invención

Una forma de realización se refiere a compuestos de fórmula (I),



(I),

donde

R¹ es hidrógeno, metilo, fenilo, pirazolilo o hidroxilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alquénilo, =CH₂ o =CHR^c donde el grupo alquilo y el grupo alquénilo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, ariloxi, arilalcóxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcóxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y R^dR^eN-;

donde un grupo representado por R² puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcóxi;

R^c es alquilo o halo;

R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

R³-G¹-L-G²;

G¹ es arilo o heteroarilo;

G² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo;

L es un enlace, O, alquénico u -O-alquénico-;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o -NR⁵R⁶; donde, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, (NRiRj)alquilo, alquínico, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

a es un enlace simple o doble;

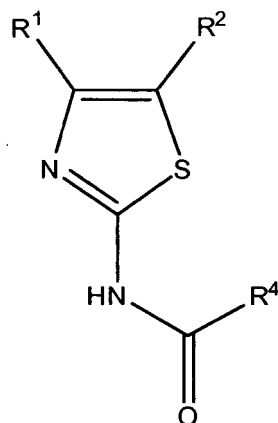
con la condición de que cuando R¹ es hidroxilo o cuando R² es un radical unido al anillo de tiazol a través de un doble enlace exocíclico, entonces a es un enlace simple; y

con la condición de que cuando a es un doble enlace, R¹ es hidrógeno, R² es metilo, R³ es fenilo sustituido con 3-haloalquilo, 3-halo, 3-haloalcóxi, 2,5-dihalo, 2,3-dihalo, 3,4-dihalo, o 3,5-dihalo, entonces R⁴ es heterociclo;

o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para el uso de los compuestos de fórmula (I).

Otra forma de realización se refiere a un proceso para la elaboración de los compuestos de fórmula (I) a partir de una N-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II),



(II)

donde R¹ y R⁴ son como se han definido anteriormente en la fórmula (I) y R² es hidrógeno, alquilo y alquénilo, donde el grupo alquilo y el grupo alquénilo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilo, ariloxi, arilalcóxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcóxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y R^dR^eN-, donde un grupo por presentado por R² puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcóxi.

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para tratar afecciones y trastornos que están regulados por los NNRs mediante el uso de los compuestos de fórmula (I) o de composiciones terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I).

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o una afección que está modulada por los receptores nicotínicos de acetilcolina α7 en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para la evaluación o el diagnóstico de afecciones o trastornos relacionados con la actividad del NNR α7 que comprende permitir que formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I) interactúen con células que expresan NNRs α7 endógenos o con células recombinantes que expresan NNRs α7, y medir los efectos en dichas formas marcadas isotópicamente de los compuestos sobre dichas células.

Varios aspectos también describen el uso de ligandos del NNR, y particularmente de compuestos PAM, para identificar otros compuestos objetivo útiles para el tratamiento o la prevención, o ambos, de enfermedades o de afecciones asociadas con la función del NNR, en ensayos celulares, por ejemplo, en un formato ultrarrápido, mediante el uso de células o tejidos que expresan receptores naturales del NNR α7, con el propósito de identificar nuevos agonistas del NNR α7 o PAMs del NNR α7.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una representación gráfica de la curva de concentración-respuesta donde se miden las respuestas a una concentración fija de acetilcolina (ACh) en presencia de concentraciones crecientes de un PAM (Ejemplo 18). La respuesta provocada por la ACh sola se considera como el 100 %, y la potenciación por encima de este valor se representa sobre el eje Y como una función de la concentración del modulador de ensayo (representado a lo largo del eje X).

La Figura 1B es una representación gráfica de la curva de concentración-respuesta donde se miden las respuestas fluorescentes como una función del log de la concentración del modulador. Los datos se obtuvieron ensayando los efectos de un PAM (Ejemplo 18) en presencia de una concentración fija de un agonista del NNR α7 en células que expresan de forma natural los NNRs α7, tales como IMR-32. El eje Y muestra el cambio normalizado en la fluorescencia, y el eje X representa las concentraciones crecientes del modulador alostérico.

La Figura 1C es una representación gráfica de la fosforilación de la cinasa del receptor extracelular (ERK) representada como una función del log de la concentración de un PAM. Los datos se obtuvieron ensayando un compuesto, el Ejemplo 18, en presencia de una concentración fija de un agonista selectivo del NNR α7 en células que expresan de forma natural los NNRs α7, por ejemplo, células PC-12. El eje Y es el cambio normalizado en la fosfo-ERK1/2 con respecto a la proporción total de ERK, y el eje X representa las concentraciones crecientes de los moduladores.

Descripción detallada de la invención

Definición de Términos

Ciertos términos según se usan en la memoria descriptiva pretenden referirse a las siguientes definiciones, según se detalla a continuación.

- 5 El término "acilo" significa un grupo alquilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.
- 10 El término "aciloxi" significa un grupo acilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi e iso-butililoxi.
- 15 El término "alquenilo" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado mediante la eliminación de dos hidrógenos. Algunos ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.
- 20 El término "alcoxi" significa un grupo alquilo según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.
- 25 El término "alcoxialcoxi" significa un grupo alcoxi, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de otro grupo alcoxi, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.
- 30 El término "alcoxialquilo" significa un grupo alcoxi, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.
- 35 El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo alcoxi, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(O)-$, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.
- 40 El término "alcoxisulfonilo" significa un grupo alcoxi, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.
- 45 El término "alquilo" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.
- 50 El término "alquilcarbonilo" significa un grupo alquilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.
- 55 El término "alquilcarboniloxi" significa un grupo alquilcarbonilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.
- 60 El término "alquilenilo" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.
- 65 El término "-O-alquilenilo-" significa un grupo divalente derivado de un átomo de oxígeno unido a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Un punto de unión del grupo divalente "-O-alquilenilo-" es el oxígeno y el otro punto de unión es un carbono de la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-O-C(CH_3)_2-$, $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-O-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.
- El término "alquilsulfonilo" significa un grupo alquilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos

de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo" significa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico. Algunos ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. Los sistemas anulares bicíclicos también están ejemplificados por un sistema anular de fenilo fusionado con un anillo de cicloalquilo. El cicloalquilo bicíclico está conectado a la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el anillo de fenilo. Algunos ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2;3,4-tetrahidronaftalenilo e indanilo. Los grupos arilo de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes elegidos independientemente de entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alcilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, morfolinilo, nitro, tioalcoxi, $-\text{NR}^i\text{R}^j$, (NR^iR^j) alquilo, (NR^iR^j) alcoxi, (NR^iR^j) carbonilo, (NR^iR^j) sulfonilo, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OC}_6\text{H}_5$ y piridilo, donde R^i y R^j son según se define en este documento.

El término "arilalcoxi" significa un grupo arilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.

El término "arilalquilo" significa un grupo arilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "aril(hidroxil)alquilo" significa un grupo arilalquilo, según se define en este documento, sustituido con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo en la porción de alquilo donde cada grupo hidroxilo es un sustituyente sobre un carbono individual. Se prefiere un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos representativos de aril(hidroxil)alquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxil-1-feniletilo.

El término "ariloxi" significa un grupo arilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.

El término "carbonilo" significa un grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

El término "carboxi" significa un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término "ciano" significa un grupo $-\text{CN}$.

El término "cianoalquilo" significa un grupo ciano, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los sistemas anulares monocíclicos están ejemplificados por un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas anulares bicíclicos están ejemplificados por un sistema anular monocíclico con un puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquilenilo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Algunos ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.2]nonanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo y biciclo[4.2.1]nonanilo. Los sistemas anulares bicíclicos también están ejemplificados por un sistema anular monocíclico fusionado con un anillo de fenilo o heteroarilo. Algunos ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, indanilo y 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridinilo. El cicloalquilo bicíclico está conectado a la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el anillo de cicloalquilo insaturado. Los sistemas anulares tricíclicos están ejemplificados por un sistema anular bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por un enlace o un puente de alquilenilo de entre uno y tres átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonanilo y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanilo (adamantanilo).

Los grupos cicloalquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, arilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tioalcoxi, $-\text{NR}^i\text{R}^j$, (NR^iR^j) alquilo, (NR^iR^j) alcoxi, (NR^iR^j) carbonilo y (NR^iR^j) sulfonilo, donde R^i y R^j son según se define en este documento.

El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo anexo a la fracción molecular parental a través de un

grupo alquilo, según se define en este documento.

El término "formilo" significa un grupo -CHO.

- 5 El término "halo" o "halógeno" significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalcoxi" significa al menos un halógeno, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalqueno" significa un alqueno donde uno o más de los hidrógenos de los mismos están sustituidos por F, Cl, Br o I seleccionados independientemente.

- 15 El término "haloalquilo" significa al menos un halógeno, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

- 20 El término "haloalquino" significa un alquino donde uno o más de los hidrógenos de los mismos están sustituidos por F, Cl, Br o I seleccionados independientemente.

- El término "heteroarilo" significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en O, N, y S. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado a la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridacilo, pirimidinilo, piracilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triacilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalqueno, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado con la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el heteroarilo bicíclico. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, dihidro-1-oxo-1H-indenilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-b]piracilo, pirido[2,3-b]piracilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tienopiridinilo y triazolopiridinilo.

- Los grupos heteroarilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes elegidos independientemente de entre acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquino, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, morfolinilo, nitro, tio-alcoxi, -NR^{R1}, (NR^{R1}) alquilo, (NR^{R1}) alcoxi, (NR^{R1}) carbonilo y (NR^{R1}) sulfonilo, donde R¹ y R² son según se define en este documento.

- El término "heteroarilalquilo" significa un grupo heteroarilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-3-iletilo, piridin-4-iletilo, 1-(piridin-4-il) etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il) metilo, (6-(ciano)piridin-3-il) metilo, (2-(ciano)piridin-4-il) metilo, (5-(ciano)piridin-2-il) metilo, (2-(cloro)piridin-4-il) metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il) propilo, tien-2-ilmetilo y tien-3-ilmetilo.

- El término "heteroaril(hidroxil) alquilo" significa un grupo heteroarilalquilo, según se define en este documento, sustituido con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo en la porción alquilo, donde cada grupo hidroxilo es un sustituyente en un carbono individual. Se prefiere un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos representativos de heteroaril(hidroxil) alquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxi-1-pirid-2-iletilo.

- El término "heterociclo" o "heterocíclico" significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en O, N, y S. El heterociclo monocíclico está conectado con la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Algunos ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, acetidinilo, acepanilo, aziridinilo, diacepanilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, iso-tiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperacilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo,

5 tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (sulfona de tiomorfolina), tiopiranilo y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalquilo, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalquenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado con la fracción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo bicíclico. Algunos ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzoditililo, 4H-benzo[d][1,3]dioxinilo, biciclo[2,2,1]dizaheptanilo, 3,6-diazabicyclo [3.2.0]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, hexahidropirrollo[3,4-c]pirrolilo, indolinilo, octahidropirrollo[3,4-c]pirrolilo, octahidro-1H-pirrollo[3,4-b]piridinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; con la condición de que estén excluidos los derivados de 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo.

15 Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, bencilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, morfolinilo, nitro, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tioalcoxi, -NRⁱR^j, (NRⁱR^j) alquilo, (NRⁱR^j) alcoxi, (NRⁱR^j) carbonilo y (NRⁱR^j) sulfonilo, donde Rⁱ y R^j son según se define en este documento.

20 El término "heterocicloalquilo" significa un grupo heterociclo anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" significa un grupo -OH.

25 El término "hidroxialquilo" significa al menos un grupo hidroxilo, según se define en este documento, está anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

30 El término "mercapto" significa un grupo -SH.

El término "nitro" significa un grupo -NO₂.

35 El término "-NRⁱR^j" significa dos grupos, Rⁱ y R^j, que están anexos a la fracción molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. Rⁱ y R^j son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo o formilo. Además, Rⁱ y R^j tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros. Algunos ejemplos representativos de -NRⁱR^j incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, acetilamino, y acetil(metil) amino.

40 El término "(NRⁱR^j) alquilo" significa un grupo -NRⁱR^j, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de (NRⁱR^j) alquilo incluyen, pero no se limitan a, (amino) metilo, (dimetilamino) metilo y (etilamino) metilo.

45 El término "(NRⁱR^j) alcoxi" significa un grupo -NRⁱR^j, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de (NRⁱR^j) alcoxi incluyen, pero no se limitan a, (amino) propoxi, (dimetilamino) butoxi y (dietilamino) etoxi.

50 El término "(NRⁱR^j) carbonilo" significa un grupo -NRⁱR^j, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de (NRⁱR^j) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino) carbonilo, (dimetilamino) carbonilo y (etilmetilamino) carbonilo.

55 El término "(NRⁱR^j) sulfonilo" significa un grupo -NRⁱR^j, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en este documento. Algunos ejemplos representativos de (NRⁱR^j) sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino) sulfonilo, (dimetilamino) sulfonilo y (etilmetilamino) sulfonilo.

60 El término "oxo" significa una fracción =O.

El término "modulador alostérico positivo (PAM)" significa un compuesto que mejora la actividad de un ligando endógeno, tal como, pero no se limita a, la ACh, o de un agonista administrado exógenamente.

65 El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un juicio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores.

sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o por separado mediante la reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Algunas sales de adición ácida representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. También pueden cuaternizarse grupos que contengan nitrógenos básicos con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y de fenetilo y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Algunos ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básica pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de esta invención mediante reacción con una fracción que contenga un ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de cationes basados en metales alcalinos o en metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares, y de cationes de amoníaco cuaternario y de amina no tóxicos, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, etilamonio y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperacina.

El término "éster farmacéuticamente aceptable" o "éster" se refiere a los ésteres de los compuestos de la invención que son hidrolizados *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Algunos ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁-a-C₆ y ésteres de cicloalquilo C₅-a-C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁-a-C₄. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos convencionales. Algunos ésteres farmacéuticamente aceptables pueden anexarse en grupos hidroxilo mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con un ácido tal como ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados a partir de los compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante la reacción del compuesto con una base tal como trietilamina y un haluro de alquilo, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo o triflato de alquilo. También pueden ser preparados mediante la reacción del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un alcohol tal como etanol o metanol.

El término "amida farmacéuticamente aceptable" o "amida" se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, a alquilaminas primarias C₁-a-C₆ y dialquilaminas secundarias C₁-a-C₆. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoníaco, alquilamidas primarias C₁-a-C₃ y dialquilamidas secundarias C₁-a-C₂. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas a partir de compuestos que contienen grupos amina primaria o secundaria mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, un anhídrido de arilo, un haluro de acilo o un haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, las amidas farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante la reacción del compuesto con una base tal como trietilamina, un agente deshidratante tal como diciclohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquilamina o una dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina o piperidina. También pueden prepararse mediante la reacción del compuesto que contiene un grupo amina primaria o secundaria con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico en unas condiciones deshidratantes tales como con la adición de tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", según se usa en este documento, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que, dentro del alcance de un juicio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto. Los profármacos de la invención pueden ser rápidamente transformados *in vivo* en un compuesto parental de fórmula (I), por ejemplo, mediante una hidrólisis en la sangre. Se proporciona un análisis detallado en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 del A.C.S. Symposio Series, y en

Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Portadors in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987).

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "portador", según se usa en el presente documento, significa un grupo no tóxico, sólido inerte, semisólido o agente de relleno líquido, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptable son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y cera de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así, también puede haber presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, conservantes y antioxidantes, según el juicio del experto en la técnica de las formulaciones.

El término "sulfonilo" significa un grupo $-S(O)_2-$.

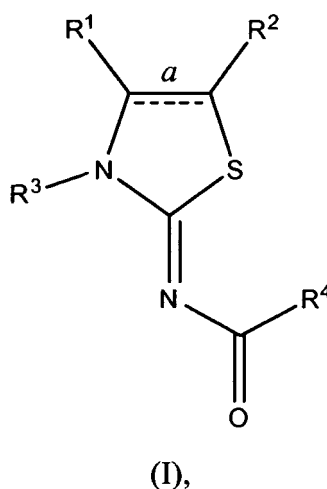
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que la dosis diaria total usada de los compuestos y las composiciones será decidida por el médico tratante en el ámbito de un juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en el arte médico. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica comenzar con dosis del compuesto a unos niveles menores de los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consigue el efecto deseado.

El término "tioalcoxi" significa un grupo alquilo, según se define en este documento, anexo a la fracción molecular parental a través de un átomo de azufre. Algunos ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio y propiltio.

Aunque típicamente puede reconocerse que se usa un asterisco para indicar que la composición exacta de subunidades de un receptor es incierta, por ejemplo, $\alpha 3\beta 4^*$ indica un receptor que contiene las proteínas $\alpha 3$ y $\beta 4$ junto con otras subunidades, el término $\alpha 7$ según se usa en este documento pretende incluir receptores donde la composición exacta de subunidades es tanto cierta como incierta. Por ejemplo, $\alpha 7$ incluye receptores $(\alpha 7)_5$ homoméricos y receptores $\alpha 7^*$, que denotan un NNR que contiene al menos una subunidad $\alpha 7$.

Compuestos de la invención

Una forma de realización se refiere a compuestos de fórmula (I):



donde

R^1 es hidrógeno, metilo, fenilo, pirazolilo o hidroxilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $=CH_2$ o $=CHR^c$ donde el grupo alquilo y el grupo alqueno están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, arilo, arilalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, nitro y R^dR^eN- , donde un grupo representado por R^2 puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcoxi;

R^c es alquilo o halo;

R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

R^3 o $-G^1-L-G^2$;

G^1 es arilo o heteroarilo;

G^2 es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo;

L es un enlace, O, alqueno o $-O$ -alqueno-;

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o $-NR^5R^6$; donde, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, (NR^iR^j) alquilo, alqueno, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

a es un enlace simple o un enlace doble;

con la condición de que cuando R^1 es hidroxilo o cuando R^2 es un radical unido al anillo de tiazol a través de un doble enlace exocíclico, entonces a es un enlace simple;

o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de realización se refiere a compuestos de fórmula (I), con la condición adicional de que cuando a es un doble enlace, R^1 es hidrógeno, R^2 es metilo, R^3 es fenilo sustituido con 3-haloalquilo, 3-halo, 3-haloalcoxi, 2,5-dihalo, 2,3-dihalo, 3,4-dihalo o 3,5-dihalo, entonces R^4 es un heterociclo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es hidrógeno o alquilo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es hidrógeno o alquilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, heteroarilo, hidroxi o R^dR^eN- .

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, un heterociclo o $-NR^5R^6$.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es alquilo sustituido con hidroxilo, y R^4 es un heterociclo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es arilo o heteroarilo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es metilo y R^2 es metilo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es $-G^1-L-G^2$.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es $-G^1-L-G^2$ y R^4 es un heterociclo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es fenilo, naftilo, isotiazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotienilo, 4H-benzo[d][1,3]dioxinilo, 1,3-benzotiazolilo, piridinilo, triazolopiridinilo, benzofuranilo, piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, quinoxalinilo, dihidro-1-oxo-1H-indenilo, bifenilo, tienilfenilo, feniltienilo, pirazolilfenilo, pirimidinilfenilo, piridinilfenilo, fenilpiracnilo, piracnifenilo, fenilpiridacnilo, piridacnifenilo, piracnopenidilo, piridopenidilo o pirazolilpiridinilo opcionalmente sustituidos.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es metilo, t-butilo o ciclobutilo.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es $-NR^5R^6$ donde, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, o metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, propargilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, cianometilo, cianoetilo, 1,3-dioxalanilmetilo, bencilo, feniletilo, piridilmetilo, piridiletilo, metoxietilo, metoxipropilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminoetilo, tetrahidrofurilmetilo, fenilo, pirrolidinilpropilo, pirrolidinilmetilo o piperacniletilo opcionalmente sustituidos; o un heterociclo seleccionado de entre piperidina, pirrolidina, indolina, octahidropirrolpirrol, octahidropirrolpiridina, diazabicyclo[2,2,1]heptano, diazabicyclo[3,2,0]heptano, acepano, diacepano, morfolina, tiomorfolina, piperacina, piridilpiperacina, pirimidinilpiperacina, dihidropirrol, acetidina, bencilpiperidina, acetilpiperacina, fenilpiperacina o imidazol opcionalmente sustituidos.

Algunas formas de realización específicas incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de fórmula (I), descritos en los ejemplos 1 - 516.

5 Los compuestos de fórmula (I) que muestran una actividad PAM del NNR $\alpha 7$ incluyen, pero no se limitan a:

- 10 N'-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 15 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurca;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] ciclobutanocarboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2R)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2S)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida;
 30 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilisotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 35 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[5-(trifluorometil)tien-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-
 40 carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]
 pirrolidin-1-carboxamida;
 45 (3R)-N-[(2Z)-3-(5,6-difluoro-2-naftil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 50 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 55 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-[4-(benciloxi)fenil]-5-
 metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 60 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-
 5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 5 N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 10 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 20 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 30 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-ciano-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 45 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 50 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]indolin-1-carboxamida;
 N-etil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 55 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-prop-2-inilurea;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 60 N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-butil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dibutyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 2,5-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida;
 65 N-(2-metoxietil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;

N-bencil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-butil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 4-bencil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida;
 N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 5 N-(sec-butil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1,1-dimetilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1-etilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 10 N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclopentil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metil-1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-pentilurea;
 N-[(2Z)-5-cloro-5'-metil-2,3'-bi-1,3-tiazol-2'-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; y
 N-[(2Z)-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros donde hay presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del elemento quiral. Los términos "R" y "S" usados en este documento son las configuraciones según se define en la IUPAC 1974 Recommendations for Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13 - 30. En el ámbito de la memoria descriptiva están específicamente incluidos varios estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o de diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden ser preparados sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de la resolución bien conocida por los expertos habituales en la técnica. Estos procedimientos de resolución están ejemplificados mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y la liberación opcional del producto ópticamente puro a partir del auxiliar, según se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) procedimientos de recristalización fraccionada.

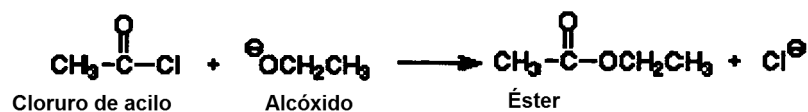
Los compuestos que incluyen isómeros geométricos de enlaces dobles carbono-carbono y de enlaces dobles carbono-nitrógeno están incluidos en este documento. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o de un doble enlace carbono-nitrógeno se designan como una configuración Z o E, y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o de un heterociclo se designan como una configuración cis o trans. Todas las formas isómeras geométricas y las mezclas de las mismas de los compuestos descritos en este documento están englobadas en el ámbito de la memoria descriptiva.

Amidas, ésteres y profármacos

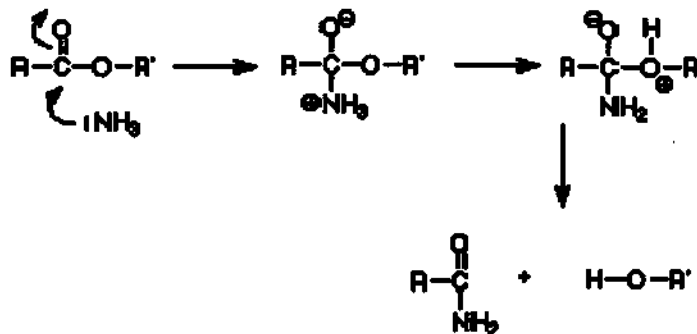
Los profármacos son derivados farmacológicamente inactivos de un fármaco activo diseñado para mejorar alguna propiedad física o biológica no deseable identificada. Las propiedades físicas están relacionadas habitualmente con la solubilidad (demasiada o insuficiente solubilidad en líquidos o acuosa) o la estabilidad, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen un metabolismo demasiado rápido o una biodisponibilidad baja, que por sí misma puede estar relacionada con una propiedad fisicoquímica.

Los profármacos se preparan habitualmente mediante: a) la formación de un éster, hemiésteres, ésteres de carbonatos, ésteres de nitratos, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich y enaminas del fármaco activo, b) la funcionalización del fármaco con grupos funcionales azo, glucósido, péptido y éter, c) el uso de formas de polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales y cetales del profármaco. Por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", páginas 97 - 118, que se incorpora en su totalidad como referencia en este documento.

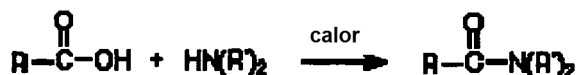
Los ésteres pueden ser preparados a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen bien un grupo hidroxilo o bien un grupo carboxi mediante procedimientos generales conocidos por las personas expertas en la técnica. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que reemplazan uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:



Las amidas pueden ser preparadas a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen bien un grupo amino o bien un grupo carboxi de una forma similar. Los ésteres también pueden reaccionar con aminas o con amoníaco para formar amidas.



Otra forma de elaborar amidas a partir de los compuestos de fórmula (I) es calentar conjuntamente ácidos carboxílicos y aminas.



Varias formas de realización de la fórmula (I) que son sustratos para profármacos, amidas y ésteres incluyen, pero no se limitan a, los Ejemplos 35, 35 A, 36, 36B, 36 C, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 42D, 47, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 185, 186, 282, 318, 337 y 338. Además, los compuestos de fórmula (I), incluyendo, pero no limitándose a, los Ejemplos 164, 165, 218, 219, 221, 222, son ejemplos de amidas y ésteres.

Composiciones de la invención

Una forma de realización proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden los compuestos de la fórmula (I) formulados junto con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para su administración oral en forma sólida o líquida, para su inyección parenteral o para su administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un aerosol oral o nasal. El término "por vía parenteral", según se usa en este documento, se refiere a los modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular y la infusión.

Las composiciones farmacéuticas para su inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones estériles inyectables. Algunos ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetal (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- En algunos casos, con objeto de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede realizarse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución, que su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, puede administrarse una forma del fármaco administrada por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos pueden ser incorporados en sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden ser esterilizados, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.
- Las formas inyectables depot se elaboran mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el fármaco y el polímero, y de la naturaleza del polímero en particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables depot también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o en microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.
- Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden ser formuladas según la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, una suspensión o una emulsión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, U.S.P. y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.
- Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida se mezclan uno o más compuestos de fórmula (I) con al menos un portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) agentes de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) acelerantes de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monostearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.
- También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura mediante el uso de lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.
- Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen únicamente el (los) principio(s) activo(s), preferiblemente, en cierta parte del tracto intestinal de una forma retardada. Algunos ejemplos de materiales útiles para retardar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.
- Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mediante la mezcla de los compuestos de fórmula (I) con portadores no irritantes adecuados tales como manteca de

cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a la temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación para su administración tópica o transdérmica de los compuestos de las varias formas de realización incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, aerosoles, inhaladores o parches. Un compuesto deseado se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tamponante necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas, los ungüentos, los polvos y las disoluciones oculares también están contemplados en el ámbito de esta memoria descriptiva.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de uno o más compuestos activos de las varias formas de realización, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de uno o más compuestos de las varias formas de realización, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos.

Los compuestos y las composiciones también pueden ser administrados en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que están dispersados en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de los compuestos de las varias formas de realización, estabilizantes, conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticas, usados por separado o conjuntamente.

Los procedimientos para la formación de liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto incluyen polvos, aerosoles, ungüentos e inhaladores. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tamponante o propelente necesario. Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos y las disoluciones oculares también están contemplados en el ámbito de esta memoria descriptiva. Las composiciones líquidas acuosas también son particularmente útiles.

Los compuestos y las composiciones pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, derivados de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otro aspecto más se refiere a composiciones farmacéuticas radiomarcadas o marcadas isotópicamente. Las formas radiomarcadas o marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como composiciones y se administran de acuerdo con las formas de realización el procedimiento. Las formas radiomarcadas o marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como un agente farmacéutico o pueden usarse en el descubrimiento de otros compuestos que son moduladores del NNR α 7. En estos usos, los compuestos de las varias formas de realización poseen al menos un átomo de deuterio o de tritio.

Otra forma de realización contempla compuestos farmacéuticamente activos, bien sintetizados químicamente o bien formados mediante la biotransformación *in vivo* en los compuestos de fórmula (I). Los compuestos, las composiciones y los procedimientos de las varias formas de realización se comprenderán mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia, que pretenden ser una ilustración, y no una limitación, del ámbito de la memoria descriptiva.

Métodos de la invención

Los presentes compuestos y composiciones son útiles para modular los efectos de los NNRs, particularmente mediante una modulación alostérica. Dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de varias enfermedades o afecciones mediadas por el NNR.

- 5 Se ha demostrado que los NNRs $\alpha 7$ juegan un papel significativo en la mejora de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E. D., J. Neurobiol., 2002, 53: 633 - 640). Como tales, los ligandos $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de trastornos cognitivos que incluyen, por ejemplo, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con
- 10 cuerpos de Lewy y demencia asociada con el síndrome de Down, así como deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia.

Además, se ha demostrado que los $\alpha 7$ -NNRs están implicados en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto *in vitro* (Jonhala, R. B. y col., J. Neurosci. Res., 2001, 66: 565 - 572) como *in vivo* (Shimohama, S., Brain Res., 1998, 779: 359 - 363). Más particularmente, la neurodegeneración subyace en muchos trastornos progresivos del CNS, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral

15 amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como una función disminuida del CNS resultante de una lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función deteriorada de los NNRs $\alpha 7$ por los péptidos β -amiloides relacionada con la enfermedad de Alzheimer ha sido implicada como un factor clave en el desarrollo de las deficiencias cognitivas asociadas con la enfermedad (Liu, Q. - S., y col., PNAS, 2001, 98: 4734 - 4739). Se ha demostrado que la activación de los NNRs $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T., J. Biol. Chem., 2001, 276: 13541 - 13546). Como tales, los ligandos selectivos que mejoran la actividad $\alpha 7$ pueden contrarrestar las deficiencias de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

- 25 La esquizofrenia es una enfermedad compleja que está caracterizada por anomalías en la percepción, la capacidad intelectual y las emociones. Algunas pruebas significativas implican la participación de los NNRs $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo una deficiencia medida de estos receptores en pacientes *post-mortem* (Leonard, S., Eur. J. Pharmacol., 2000, 393: 237 - 242). Las deficiencias en el procesamiento sensorial (modulación) son una de las características de la esquizofrenia. Estas deficiencias pueden ser normalizadas mediante ligandos nicotínicos que operen en el NNR $\alpha 7$ (Adler, L. E., Schizophrenia Bull., 1998, 24: 189 - 202; Stevens, K. E., Psychopharmacology, 1998, 136: 320 - 327). Por lo tanto, los ligandos del NNR $\alpha 7$ muestran un potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento o la prevención de una afección o un trastorno que afecta a la capacidad intelectual, la neurodegeneración y la esquizofrenia. El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia limita a menudo la capacidad de los pacientes de desenvolverse normalmente; un síntoma no tratado adecuadamente mediante los tratamientos habitualmente disponibles, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico. (Rowley, M., J. Med. Chem., 2001, 44: 477 - 501). Dicha deficiencia comitiva se ha relacionado con una disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular con una disminución en la actividad de los

40 receptores NNR $\alpha 7$. (Friedman, J. I., Biol Psychiatry, 2002, 51: 349 - 357). Por lo tanto, los activadores de los receptores NNR $\alpha 7$ pueden proporcionar un tratamiento útil para mejorar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos atípicos. Consecuentemente, la combinación de un modulador del NNR $\alpha 7$ y un antipsicótico atípico ofrecería una utilidad terapéutica mejorada. Algunos ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y similares. Consecuentemente, se contempla que los presentes compuestos y composiciones también puedan ser administrados en combinación con un antipsicótico atípico.

Una de las anomalías medibles en pacientes esquizofrénicos es la deficiencia en la modulación auditiva de la P50, una indicación del deterioro en el procesamiento de la información y la disminución en la capacidad de "filtrar" información sensorial no importante o repetitiva. Sobre la base de las observaciones clínicas de que estas deficiencias son normalizadas por la nicotina, se ha sugerido que la alta prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con esquizofrenia (>80 %) puede ser una forma de automedicación. Algunos estudios farmacológicos han demostrado que el mecanismo de acción de la nicotina es a través de los NNRs $\alpha 7$. La restauración en la deficiencia de la modulación de la P50 en seres humanos mediante ligandos selectivos, agonistas y PAMs de $\alpha 7$ podría dar

55 lugar a la interrupción del tabaquismo continuado. Por lo tanto, los ligandos del NNR que son selectivos para el subtipo $\alpha 7$ pueden ser usados en la terapia para el abandono del tabaco, con un perfil de efectos secundarios mejorado en comparación con la nicotina.

Una población de NNRs $\alpha 7$ de la médula espinal modula la transmisión serotoninérgica que se ha asociado con los efectos analgésicos de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, y col., Proc. Nat. Acad. Sci., 2001, 98: 2803 - 2807). Los ligandos del NNR $\alpha 7$ muestran un potencial terapéutico para el tratamiento de estados dolorosos, incluyendo dolor agudo, dolor postquirúrgico, así como estados de dolor crónico que incluyen el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Además, los NNRs $\alpha 7$ son expresados en la superficie de los macrófagos primarios que están implicados en la respuesta inflamatoria, y la activación de los NNR $\alpha 7$ inhibe la liberación del TNF y de otras citocinas que desencadenan la respuesta inflamatoria (Wang, H., Nature, 2003, 421: 384 - 388). El TNF- α juega un papel patológico en diversas enfermedades inflamatorias que incluyen la artritis y la psoriasis y la endometriosis. Por

lo tanto, los ligandos y los moduladores selectivos del NNR $\alpha 7$ muestran un potencial para el tratamiento de afecciones que implican inflamación y dolor.

Consecuentemente, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o tanto el tratamiento como la prevención del dolor, particularmente en mamíferos. La administración de los presentes compuestos es útil para el tratamiento nociceptivo y las formas neuropáticas de dolor, por ejemplo, dolor crónico, dolor postquirúrgico, dolor neuropático y neuropatía diabética.

Adicionalmente, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una afección o un trastorno seleccionado de entre trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, disminución en la función del CNS asociada con una lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor postquirúrgico, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático y depresión.

Consecuentemente, una forma de realización se refiere a un procedimiento para tratar afecciones y trastornos que están regulados por los NNRs mediante el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de las presentes composiciones o compuestos.

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento de uso de los compuestos de fórmula (I), o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I) pueden ser administradas de acuerdo con los procedimientos descritos, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del NNR, y más particularmente en la modulación alósterica de la actividad del NNR.

Otra forma de realización es un procedimiento de uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la modulación del NNR en mamíferos. Más particularmente, el procedimiento es útil para afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve (MCI), la esquizofrenia, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la función disminuida del CNS asociada con una lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico, el dolor crónico, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, el abandono del tabaco, la depresión, y otras diversas afecciones moduladas por los moduladores de los NNRs $\alpha 7$.

Otra forma de realización es un procedimiento de uso de los presentes compuestos para el tratamiento o la prevención del dolor agudo, del dolor postquirúrgico, del dolor crónico, de la inflamación, del dolor inflamatorio, del dolor neuropático y de la neuropatía diabética.

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento de uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la modulación del NNR en mamíferos. Más particularmente, el procedimiento es útil para la que combinación de un compuesto de fórmula (I) con un antipsicótico atípico. Además, otra forma de realización es un procedimiento de administración de las composiciones que contienen los presentes compuestos junto con un agonista nicotínico o un antipsicótico atípico.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas pueden modificarse de forma que se obtenga una cantidad del (los) compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración en particular. El nivel de dosis seleccionado dependerá de la actividad del compuesto en particular, de la vía de administración, de la gravedad de la afección que se va a tratar y de la afección y el historial médico previo del paciente que se va a tratar. Sin embargo, está en la pericia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a unos niveles menores de los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consiga el efecto terapéutico deseado.

Cuando se usa en el anterior o en otros tratamientos, puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos en forma pura o, donde existan dichas formas, en forma de sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La dosis diaria total de un compuesto administrado a un ser humano o a un animal inferior varía entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. En otra forma de realización, las dosis pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en dosis múltiples con el fin de su administración. Consecuentemente, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria.

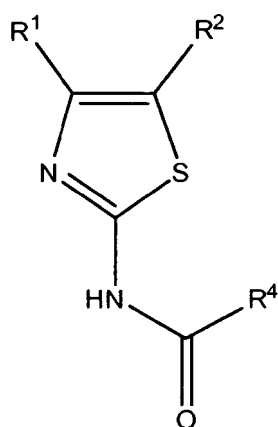
Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para evaluar o diagnosticar afecciones o trastornos relacionados con la actividad del NNR $\alpha 7$ que comprende permitir que formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I) interactúen con células que expresan NNRs $\alpha 7$ endógenos o con células que expresan NNRs $\alpha 7$ recombinantes, y medir los efectos de dichas formas marcadas isotópicamente de los compuestos sobre dichas células, según se explica en la sección de Determinación de la actividad biológica.

Varias formas de realización también describen el uso de ligandos del NNR, y particularmente de compuestos PAM, para identificar otros compuestos objetivo útiles para el tratamiento o la prevención, o ambos, de enfermedades o de afecciones asociadas con la función del NNR, en ensayos celulares, por ejemplo, en un formato ultrarrápido, mediante el uso de células o tejidos que expresan receptores naturales del NNR $\alpha 7$ con el propósito de identificar nuevos agonistas del NNR $\alpha 7$ o PAMs de los NNRs $\alpha 7$

Otra forma de realización es un procedimiento de identificación de un agonista del NNR $\alpha 7$ que comprende permitir que un compuesto de fórmula (I) interactúe con células o líneas celulares que expresan endógenamente NNRs $\alpha 7$ o con células que expresan NNRs $\alpha 7$ recombinantes en un medio fluorescente, y medir los cambios en dicha fluorescencia mediante protocolos conocidos o según se describe en la sección de Determinación de la actividad biológica.

Procesos de elaboración de la invención

Otra forma de realización se refiere a un proceso para elaborar los compuestos de fórmula (I) a partir de una *N*-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II),



(II),

donde R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y R^2 es hidrógeno, alquilo y alquenilo, donde el grupo alquilo y el grupo alquenilo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilo, ariloxi, arilalcóxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcóxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y $R^d R^e N-$, donde un grupo representado por R^2 puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcóxi.

En otra forma de realización, el proceso es para la elaboración de los compuestos de fórmula (I) mediante el acoplamiento de una *N*-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II) con un bromuro o un yoduro de arilo, o un bromuro o un yoduro de heteroarilo mediante el uso de un catalizador de cobre.

Otra forma de realización es un proceso para el acoplamiento de una *N*-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II) con un bromuro o un yoduro de arilo, o un bromuro o un yoduro de heteroarilo en presencia de una base. En el proceso se usan desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 equivalentes de un bromuro o un yoduro de arilo, o de un bromuro o un yoduro de heteroarilo.

En otra forma de realización del proceso para el acoplamiento de una *N*-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II), la base se elige de entre carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y carbonato de tetraetilamonio. La cantidad de base usada puede ser desde aproximadamente 1 equivalente hasta aproximadamente 3 equivalentes.

En otra forma de realización más del proceso, puede usarse un aditivo opcional tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de litio.

Además, pueden usarse catalizadores y ligandos. Los catalizadores que pueden usarse en el proceso son un complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I), 2-tiofencarboxilato de cobre (I), yoduro de cobre (I), polvo de cobre (con un éter de corona), óxido de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), acetato de cobre (I), óxido de cobre (II). Los catalizadores se usan en una cantidad de desde aproximadamente 0,15 equivalentes hasta aproximadamente 0,50 equivalentes.

Algunos ligandos opcionales que pueden usarse en el proceso son 5-cloro-1,10-fenantrolina, (S)-(-)-1,1'-bi(2-naftol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, ácido pipercolínico, prolina, colidina, N,N'-dimetiletilendiamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-fenantrolina, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, benzotriazol, N,N'-dietilsalicilamida, 1-((1-bencilpirrolidin-2-il)metil)-2-metil-1H-imidazol, 9-azajulolidina, oxalil hidrazida, histidina, quinolin-8-ol, 2-aminopirimidina-4,6-diol, 1-trimetil-sililsulfanil-2-(dimetilamino)metil-3-trimetilsililbenceno, 1,2-dihidroxibenceno, etilenglicol, fenantren-9,10-diona, 2,5-hexanodiona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 2-isobutirilciclohexanona, pirrolidin-2-fosfonato de difenilo, 2-(difenilfosfinil)-benzaloxima y N,N-dibencildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina.

Los disolventes usados en el proceso pueden ser seleccionados de entre, pero no se limitan a, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, butironitrilo, 1,4-dioxano, xileno y tolueno.

Para crear una disolución de reacción de la N-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II), se añaden preferiblemente ligandos líquidos tales como 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo y bromuros o yoduros de arilo líquidos y bromuros o yoduros de heteroarilo líquidos con el disolvente; o se añaden opcionalmente con el disolvente bromuros o yoduros de arilo y bromuros o yoduros de heteroarilo.

En general, la mezcla de reacción se mantiene a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 180 °C en la oscuridad durante entre aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se mantiene en un recipiente de reacción precintado en una atmósfera inerte. El recipiente de reacción precintado puede ser un recipiente de reacción tabicado.

En otra forma de realización, el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) en un recipiente de reacción precintado comprende:

(a) combinar la N-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II) con desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 equivalentes de un bromuro o un yoduro de arilo, o un bromuro o un yoduro de heteroarilo en presencia de entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 3 equivalentes de una base seleccionada de entre carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y carbonato de tetraetilamonio;

(b) añadir un aditivo opcional tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de litio;

(c) añadir un catalizador en una cantidad de desde aproximadamente 0,15 equivalentes hasta aproximadamente 0,50 equivalentes, donde el catalizador es un complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I), 2-tiofencarboxilato de cobre (I), yoduro de cobre (I), polvo de cobre (con un éter de corona), óxido de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), acetato de cobre (I) u óxido de cobre (II);

(d) añadir un ligando opcional en una cantidad de desde aproximadamente 0,15 equivalentes hasta aproximadamente 1,0 equivalentes, donde el ligando opcional es 5-cloro-1,10-fenantrolina, (S)-(-)-1,1'-bi(2-naftol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, ácido pipercolínico, prolina, colidina, N,N'-dimetiletilendiamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-fenantrolina, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, benzotriazol, N,N'-dietilsalicilamida, 1-((1-bencilpirrolidin-2-il)metil)-2-metil-1H-imidazol, 9-azajulolidina, oxalil hidrazida, histidina, quinolin-8-ol, 2-aminopirimidina-4,6-diol, 1-trimetilsililsulfanil-2-(dimetilamino) metil-3-trimetilsililbenceno, 1,2-dihidroxibenceno, etilenglicol, fenantren-9,10-diona, 2,5-hexanodiona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 2-isobutirilciclohexanona, pirrolidin-2-fosfonato de difenilo, 2-(difenilfosfinil)-benzaloxima o N,N-dibencildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina;

(e) evacuar el recipiente y rellenar con nitrógeno varias veces;

(f) añadir un disolvente, donde el disolvente se elige de entre 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, butironitrilo, 1,4-dioxano, xileno y tolueno;

(g) crear una disolución de reacción desde aproximadamente 0,8 M hasta aproximadamente 1,5 M de la N-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II); donde se añaden preferiblemente ligandos líquidos tales como 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo y bromuros o yoduros de arilo líquidos y bromuros o yoduros de heteroarilo líquidos con el disolvente; o se añaden opcionalmente con el disolvente bromuros o yoduros de arilo y bromuros o yoduros de heteroarilo; y

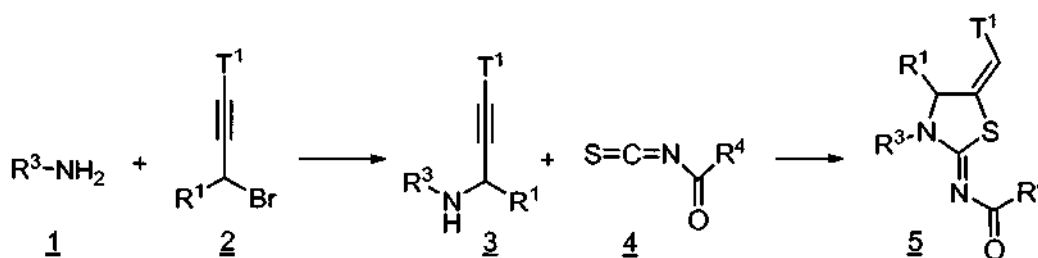
(h) mantener la temperatura de la mezcla de reacción a entre aproximadamente 20 °C y 180 °C en la oscuridad durante entre aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 24 horas.

Los anteriores nuevos procesos y otros procedimientos conocidos se han usado en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y se describen adicionalmente en los Ejemplos 1 - 516, que pretenden ser una ilustración, y no una limitación, del ámbito de los procesos inventivos.

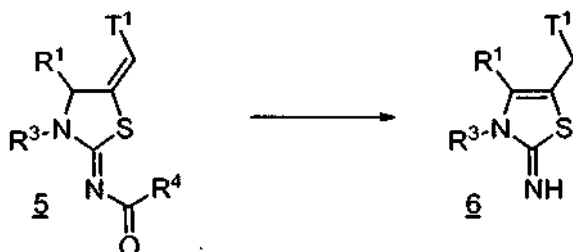
Preparación de los Compuestos de Fórmula (I)

Los procedimientos descritos a continuación pueden implicar el uso de varios enantiómeros. Cuando se muestra la estereoquímica en los Esquemas, se pretende que únicamente tenga fines ilustrativos.

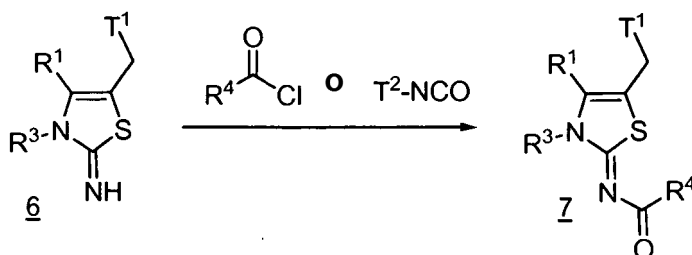
Los actuales compuestos pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en esta sección, en las secciones de Procedimientos de la invención y Ejemplos. Ciertos grupos descritos en los Esquemas pretenden ilustrar ciertos sustituyentes contenidos en el ámbito de la memoria descriptiva y no pretenden limitar el ámbito. En los Esquemas 1 - 10 se muestran algunos procedimientos representativos, pero no se limitan a los mismos.

Esquema 1

Como se representa en el Esquema 1, los compuestos de fórmula 5 son representativos de los compuestos de fórmula 5 donde T^1 es hidrógeno o alquilo, y R^1 , R^3 y R^4 son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados consecuentemente. Cuando los compuestos de fórmula 1 se tratan con los compuestos de fórmula 2 en un disolvente tal como tolueno a desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 100 °C durante entre 8 y aproximadamente 24 horas, proporcionan los compuestos de fórmula 3. Cuando los compuestos de fórmula 3 se tratan con un acilisotiocianato de fórmula 4, donde R^4 es como se definió en la fórmula (I) en un disolvente tal como tetrahidrofurano a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 65 °C durante entre 2 y aproximadamente 12 horas, proporcionan los compuestos de fórmula 5, que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2

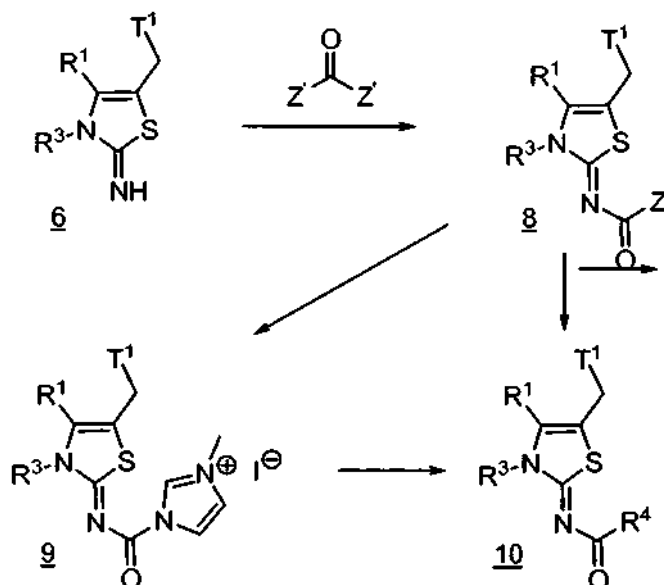
Como se representa en el Esquema 2, el compuesto de fórmula 5, donde R^1 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), T^1 es hidrógeno o alquilo, y R^4 es alquilo, puede ser convertido en el compuesto de fórmula 6 mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado en un disolvente tal como metanol a una temperatura de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 65 °C durante entre 12 y aproximadamente 48 horas, proporciona los compuestos de fórmula 6.

Esquema 3

Como se representa en el Esquema 3, cuando los compuestos de fórmula 6 se tratan con un cloruro de acilo, un cloruro de carbamilo o un isocianato, donde T^2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en un disolvente tal como acetonitrilo a entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C durante entre 8 y aproximadamente 24

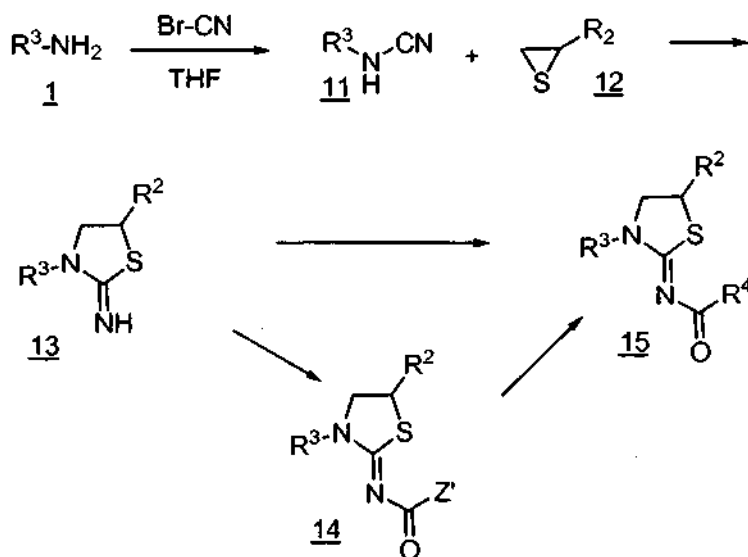
horas, se proporcionan los compuestos de fórmula 7 donde T^1 es hidrógeno o alquilo, y R^1 , R^3 y R^4 son como se definieron para la fórmula (I).

Esquema 4



Como se representa en el Esquema 4, los compuestos de fórmula 6 pueden ser tratados con los compuestos de fórmula $Z'C(O)Z'$, donde Z' es cloro, imidazolilo u -O-succinimidilo en un disolvente tal como acetonitrilo durante un periodo de desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 8 horas para proporcionar los compuestos de fórmula 8, donde T^1 es hidrógeno o alquilo, R^1 y R^3 son como se definió para la fórmula (I), y Z' es cloro, imidazolilo u -O-succinimidilo. Cuando Z' es imidazolilo, los compuestos de fórmula 8 pueden ser tratados con yoduro de metilo, sulfato de metilo o trifluorometansulfonato de metilo a temperatura ambiente en un disolvente tal como acetonitrilo durante entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 7 días para dar los compuestos de fórmula 9. Entonces los compuestos de fórmula 9 pueden ser tratados con aminas o heterociclos tales como, pero no se limitan a, pirrolidina y 1-(piperacina-1-il) etanona, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente tal como acetonitrilo a entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 75 °C durante entre 1 y aproximadamente 8 horas para dar los compuestos de fórmula 10. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente durante entre 5 minutos y aproximadamente 24 horas. Cuando Z' es cloro u -O-succinimidilo, los compuestos de fórmula 8 pueden ser tratados con aminas o heterociclos tales como, pero no se limitan a, pirrolidina, para proporcionar los compuestos de fórmula 10.

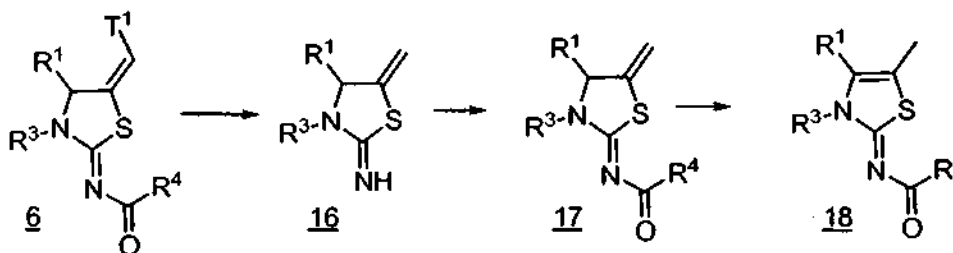
Esquema 5



Como se representa en el Esquema 5, los compuestos de fórmula 1, donde R^3 se definió en la fórmula (I), pueden ser tratados con bromuro de cianógeno en tetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula 11. Las cianamidas

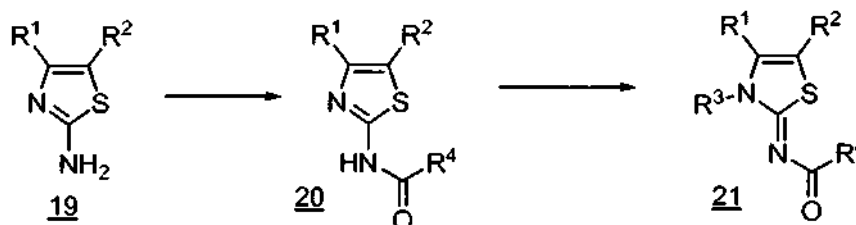
de fórmula 11 pueden ser tratadas con los tiiranos de fórmula 12, donde R^2 se definió la fórmula (I), en presencia de una base tal como carbonato de potasio y en un disolvente tal como 2-butanona a, o cerca de, la temperatura de reflujo, durante un periodo de desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 5 horas, para formar los compuestos de fórmula 13. Los compuestos de fórmula 13 pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula 15 como se describió en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula 13 también pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula 14 y subsiguientemente 15 como se describió en el Esquema 4.

Esquema 6



Como se representa en el Esquema 6, los compuestos de fórmula 6, donde T^1 es hidrógeno, R^1 y R^3 son como se definió para la fórmula (I), y R^4 es metilo, puede ser tratados con perborato de sodio en ácido acético para dar los compuestos de fórmula 16. Los compuestos de fórmula 16 puede ser transformados en los compuestos de fórmula 17 haciéndolos reaccionar en primer lugar con fosgeno en presencia de diisopropilamina en diclorometano a entre aproximadamente -40 y aproximadamente -50 °C e introduciendo después una amina y dejando que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula 17, donde R^4 contiene una hidrógeno unido al carbonilo adyacente, pueden ser tratados con una base tal como metóxido de sodio en metanol a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 horas para proporcionar los compuestos de fórmula 18.

Esquema 7



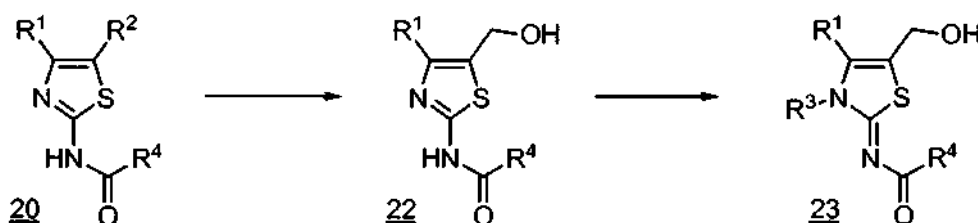
Como se representa en el Esquema 7, las tiazol-2-aminas de fórmula 19, donde R^1 y R^2 se definieron para las fórmulas (I) y (II), pueden ser convertidas en los compuestos de fórmula 20. Un procedimiento en una etapa para esta conversión implica la reacción de un cloruro de acilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como acetonitrilo durante entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 60 minutos. Una alternativa en dos etapas implica hacer reaccionar en primer lugar la tiazol-2-amina de fórmula 19 con carbonildiimidazol en tetrahidrofurano a aproximadamente 60 °C durante entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, o con fosgeno en presencia de diisopropil-etilamina en diclorometano a entre aproximadamente -60 °C y aproximadamente -45 °C durante entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos, o con carbonato de N,N' -disuccinimidilo en presencia de piridina en acetonitrilo a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos. Posteriormente, los respectivos grupos salientes pueden ser desplazados con una amina o un heterociclo portador de una fracción NH. Para el grupo imidazolilo, esto se produce en tetrahidrofurano a aproximadamente 60 °C durante entre 4 horas y aproximadamente 8 horas. Para el cloro, esto se produce en diclorometano inicialmente a aproximadamente -60 °C seguido de un calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Para la fracción de -O-succinimidilo, esto se produce a temperatura ambiente con agitación durante una noche.

Los compuestos de fórmula 20, donde R^2 y R^4 se describieron para la fórmula (I), pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula 21, donde R^3 se definió para la fórmula (I), en una reacción de acoplamiento catalizada por cobre con un yoduro o un bromuro de arilo, o un yoduro o un bromuro de heteroarilo. Varias condiciones de reacción consiguen esta transformación. Un conjunto de condiciones incluye complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I), 5-cloro-1,10-fenantrolina y carbonato de cesio en 1-metil-2-pirrolidinona a aproximadamente 120 °C durante entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 24 horas. Otro conjunto de condiciones incluye 2-tiofencarboxilato de cobre (I) y carbonato de cesio en 1-metil-2-pirrolidinona a entre aproximadamente 130 °C y aproximadamente 140 °C durante entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 24 horas. Otro conjunto más de condiciones incluye yoduro de cobre (I), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo y carbonato de cesio en

dimetilsulfóxido a aproximadamente 70 °C durante entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas y después a entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 95 °C durante entre aproximadamente 15 horas y aproximadamente 24 horas.

5

Esquema 8

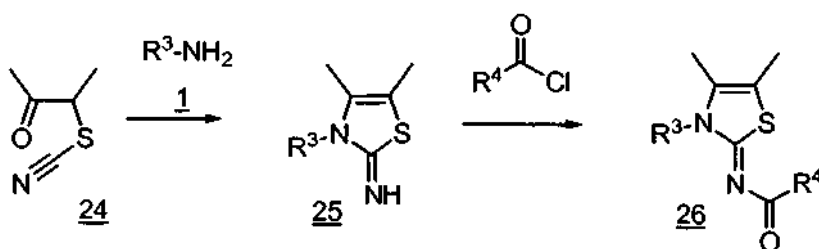


10

Como se representa en el Esquema 8, los compuestos de fórmula 20, donde R^1 y R^4 se definieron para la fórmula (I) y R^2 es hidrógeno, pueden ser transformados en los compuestos de fórmula 22 mediante el tratamiento durante una noche con formaldehído al 37 % en un disolvente tal como etanol y en presencia de una base tal como una disolución tampón de fosfato de potasio a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C. Los compuestos de fórmula 22 pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula 23, donde R^3 se definió para la fórmula (I), mediante reacción de los compuestos de fórmula 22 con un yoduro o un bromuro de arilo, o un yoduro o un bromuro de heteroarilo en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato de cesio y 2-ciclohexanocarboxilato de etilo en dimetilsulfóxido durante una noche a aproximadamente 95 °C.

15

Esquema 9

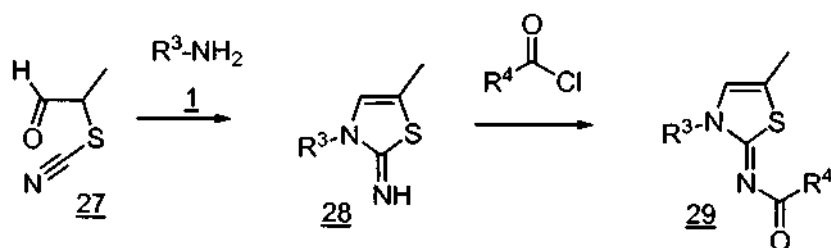


20

Como se representa en el Esquema 9, la 3-tiociano-2-butanona, 24, puede hacerse reaccionar con las aminas de fórmula 1, donde R^3 se definió para la fórmula (I), durante entre 3 horas y aproximadamente 8 horas en reflujo de tolueno para proporcionar los compuestos de fórmula 25. Los compuestos de fórmula 25 pueden hacerse reaccionar con cloruros de acilo o con cloruros de carbamilo en presencia de una base tal como diisopropil-etilamina en un disolvente tal como acetonitrilo a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C durante entre aproximadamente 15 horas y aproximadamente 24 horas para proporcionar los compuestos de fórmula 26.

25

Esquema 10



30

Como se representa en el Esquema 10, el 2-tiocianatopropanal, 27, puede hacerse reaccionar en la secuencia sintética descrita en el Esquema 9 para formar los compuestos de fórmula 28 y subsiguientemente los compuestos de fórmula 29.

35

Además, los grupos protectores de nitrógeno pueden usarse para proteger grupos amina durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Dichos procedimientos, y algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados, se describen en Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por ejemplo, algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoracetilo. Más particularmente, el grupo protector Boc puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los grupos protectores Cbz y Bn pueden eliminarse mediante hidrogenación catalítica, y los grupos protectores acetilo y trifluoracetilo pueden eliminarse mediante varias condiciones que incluyen el uso de hidróxido de sodio, de potasio o

40

de litio en disolventes orgánicos acuosos o alcohólicos.

Los compuestos y los intermedios de los mismos pueden ser aislados y purificados mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Algunos ejemplos de los procedimientos convencionales para el aislamiento y la purificación de los compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como en gel de sílice, de alúmina, o de sílice derivatizada con grupos alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional sobre carbono activado, cromatografía en capa fina, destilación a varias presiones, sublimación a vacío y trituración, según se describe, por ejemplo, en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), de Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Algunos compuestos tienen al menos un sitio básico mediante el que el compuesto puede ser tratado con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido a o por encima de la temperatura ambiente para proporcionar la sal deseada, que se deposita y es recogida mediante filtración después de enfriar. Algunos ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares.

Ejemplos

Abreviaturas

DMSO para dimetilsulfóxido, MeOH para metanol, HPLC para cromatografía líquida de alta resolución, ERK para receptor de cinasa extracelular, FBS para suero bovino fetal, HBSS para disolución salina equilibrada de Hank, HEPES para ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetansulfónico, PBS para disolución salina tamponada con fosfato, y SDS para dodecilsulfato de sodio.

Procedimientos generales y preparación de intermedios

Preparación de propargil anilinas

A una disolución agitada de anilina en tolueno anhidro se añadió gota a gota bromuro de propargilo (0,99 equivalentes). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, tras lo cual se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio P1. 4-metoxi-N-prop-2-inilnilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-metoxianilina. EM (DCI) m/z 162 (M + H)⁺.

Intermedio P2. 4-(difluorometoxi)-N-prop-2-inilnilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-difluorometoxianilina. EM (DCI) m/z 198 (M + H)⁺.

Intermedio P3. N-prop-2-inil-4-(trifluorometoxi) anilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-(trifluorometoxi) anilina. EM (DCI) m/z 216 (M + H)⁺.

Intermedio P4. 4-cloro-N-prop-2-inilnilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-cloroanilina. EM (DCI) m/z 166 (M + H)⁺.

Intermedio P5. 4-fluoro-N-prop-2-inilnilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-fluoroanilina. EM (DCI) m/z 150 (M + H)⁺.

Intermedio P6. N-prop-2-inil-4-(trifluorometil) anilina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en los Procedimientos generales para la preparación de propargil anilinas mediante el uso de 4-(trifluorometil) anilina. EM (DCI) m/z 200 (M + H)⁺.

Preparación de tiazolin acetamidas

Una disolución de propargil anilina e isotiocianato de acetilo (1 equivalente) en tetrahidrofurano seco se agitó a 50 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio A1. *N*-[(2*Z*)-3-(4-metoxifenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P1. EM (ESI) *m/z* 263 (*M* + *H*)⁺.

Intermedio A2. *N*-{(2*Z*)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P2. EM (ESI) *m/z* 299 (*M* + *H*)⁺.

Intermedio A3. *N*-{(2*Z*)-5-metilen-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P3. EM (ESI) *m/z* 317 (*M* + *H*)⁺.

Intermedio A4. *N*-[(2*Z*)-3-(4-clorofenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P4. EM (ESI) *m/z* 267 (*M* + *H*)⁺.

Intermedio A5. *N*-[(2*Z*)-3-(4-fluorofenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P5. EM (ESI) *m/z* 251 (*M* + *H*)⁺.

Intermedio A6. *N*-{(2*Z*)-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin acetamidas mediante el uso del intermedio P6. EM (ESI) *m/z* 301 (*M* + *H*)⁺.

Preparación de tiazolin iminas

Se suspendió una tiazolidin-2-iliden acetamida en metanol y después se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (20 equivalentes). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 20 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida eliminando la mayor parte de la fase orgánica. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa fría de hidróxido de amonio (pH ~10 tras el lavado). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (250 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto del título. El material en bruto se usará sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Intermedio 11. 3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3*H*)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A1. EM (ESI) *m/z* 221 (*M* + *H*).

Intermedio 12. 3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3*H*)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A2. EM (ESI) *m/z* 257 (*M* + *H*).

Intermedio 13. 5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3*H*)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A3. EM (ESI) *m/z* 275 (*M* + *H*).

Intermedio 14. 3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3*H*)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A4. EM (ESI) *m/z* 225 (*M* + *H*).

Intermedio 15. 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3*H*)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A5. EM (ESI) m/z 209 (M + H).

5 **Intermedio 16.** 5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-imina

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin iminas mediante el uso del intermedio A6. EM (ESI) m/z 259 (M + H).

10 **Tiazolilidín ureas y amidas**

Una mezcla de tiazolin imina, trietilamina (3 equivalentes), y un reactivo seleccionado de entre un cloruro de carbamilo, un cloruro de acilo o un isocianato (1,5 equivalentes) en acetonitrilo se calentó a 70 °C durante 15 horas, seguido de una concentración a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua y después con salmuera. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de una mezcla de diclorometano-metanol (95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

20 **Ejemplo 1.** N'-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 11 y cloruro de N,N-dimetil carbamoilo.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,70 (3H), 2,95 (6H), 3,75 (3H), 6,60 (1H), 7,10 - 7,35 (4H); EM (ESI) 292 (M + H)⁺.

Ejemplo 2. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 12 y cloruro de 1-pirrolidincarbonilo.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,65 (4H), 2,01 (3H), 3,40 (4H), 6,60 (1H), 7,15 - 7,40 (5H); EM (ESI) 354 (M + H)⁺.

Ejemplo 3. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 12 y cloruro de 1-piperidincarbonilo.

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,60 (6H), 2,21 (3H), 3,45 (4H), 6,65 (1H), 7,10 - 7,45 (5H); EM (ESI) m/z 368 (M + H)⁺.

40 **Ejemplo 4.** N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 12 y cloruro de N,N-dietil carbamoilo.

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,25 (6H), 2,21 (3H), 3,45 (4H), 6,55 (1H), 7,05 - 7,40 (5H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 5. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 13 y cloruro de 1-pirrolidincarbonilo.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,65 (4H), 2,00 (3H), 3,45 (4H), 6,70 (1H), 7,15 - 7,40 (4H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺.

55 **Ejemplo 6.** N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 13 y N, cloruro de N-dietil carbamoilo.

60 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,28 (6H), 1,95 (3H), 3,40 (4H), 6,55 (1H), 7,00 - 7,40 (4H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 7. N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 13 y cloruro de N-dimetil carbamoilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,90 (3H), 2,95 (6H), 6,75 (1H), 7,15 - 7,35 (4H); EM (ESI) m/z 346 (M + H)⁺.

Ejemplo 8. N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]pirrolidin-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 14 y cloruro de 1-pirrolidincarbonilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,65 (4H), 2,00 (3H), 3,50 (4H), 6,85 (1H), 7,10 - 7,45 (4H); EM (ESI) m/z 322 (M + H)⁺.

- 10 **Ejemplo 9.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 14 y cloruro de 1-piperidincarbonilo.

- 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,50 (6H), 2,20 (3H), 3,55 (4H), 6,90 (1H), 7,15 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 336 (M + H)⁺.

Ejemplo 10. N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea

- 20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 14 y cloruro de N,N-dietil carbamoilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,25 (6H), 2,05 (3H), 3,45 (4H), 6,95 (1H), 7,00 - 7,45 (4H); EM (ESI) m/z 324 (M + H)⁺.

- 25 **Ejemplo 11.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 14 y cloruro de N-metil(fenil) carbamoilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 2,15 (3H), 2,80 (3H), 6,90 (1H), 7,00 - 7,75 (9H); EM (ESI) m/z 358 (M + H)⁺.

- 30 **Ejemplo 12.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 14 y cloruro de N-dimetil carbamoilo.

- 35 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 2,00 (3H), 3,00 (6H), 6,85 (1H), 7,10 - 7,45 (4H); EM (ESI) m/z 296 (M + H)⁺.

Ejemplo 13. N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]pirrolidin-1-carboxamida

- 40 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 15 y cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,65 (4H), 2,05 (3H), 3,55 (4H), 6,95 (1H), 7,30 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 306 (M + H)⁺.

- 45 **Ejemplo 14.** N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 15 y cloruro de 1-piperidincarbonilo.

- 50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,55 (6H), 2,25 (3H), 3,35 (4H), 6,95 (1H), 7,35 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 320 (M + H)⁺.

Ejemplo 15. N,N-dietil-N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 55 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 15 y cloruro de N,N-dietil carbamoilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,20 (6H), 2,00 (3H), 3,55 (4H), 6,90 (1H), 7,20 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

- 60 **Ejemplo 16.** N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 15 y cloruro de N,N-dimetil carbamoilo.

- 65 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,95 (3H), 3,20 (6H), 6,95 (1H), 7,20 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 280 (M + H)⁺.

Ejemplo 17. N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] ciclobutanocarboxamida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento representado en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso del intermedio 15 y cloruro de ciclobutano carbonilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,95 (3H), 2,00 - 2,30 (6H), 2,85 (1H), 6,95 (1H), 7,25 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 291 (M + H)⁺.

Ejemplo 18. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida**Ejemplo 18A.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida

El intermedio 16 (5,43 g, 21,05 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se trató con carbonildiimidazol (21,05 mmol, 3,75 g). Después de 3 horas, la reacción se diluyó con 200 ml de diclorometano, y después se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), agua (75 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EM (ESI) 353 (M + H)⁺.

Ejemplo 18B. Yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1H-imidazol-3-io

Se trató N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida (2,0 g, 5,68 mmol, Ejemplo 18A) en acetonitrilo (10 ml) con yodometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días, el disolvente se evaporó, y el producto del título se usó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 18C. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

A una disolución de yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1H-imidazol-3-io (0,1 g, 0,2 mmol, Ejemplo 18B) y pirrolidina (1,2 equivalentes) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se añadió base de Hunig (33 mg, 1,2 equivalentes) y la disolución resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se cromatografió sobre sílice mediante el uso de diclorometano para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,60 (4H), 2,00 (3H), 3,50 (4H), 6,85 (1H), 7,20 - 7,35 (4H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 19. N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se obtuvo mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 18 sustituyendo la pirrolidina por dimetilamina.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,90 (3H), 3,35 (6H), 6,90 (1H), 7,25 - 7,35 (4H); EM (ESI) m/z 330 (M + H)⁺.

Ejemplo 20. 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 18 sustituyendo la pirrolidina por 2-metilpirrolidina.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,25 (3H), 1,40 - 1,60 (4H), 2,00 (3H), 3,35 (2H), 3,45 (1H), 6,95 (1H), 7,20 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 370 (M + H)⁺.

Ejemplo 21. (2R)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 18 sustituyendo la pirrolidina por (R)-2-metilpirrolidina.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,25 (3H), 1,45-1,60 (4H), 2,05 (3H), 3,35 (2H), 3,45 (1H), 6,95 (1H), 7,20 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 370 (M + H)⁺.

Ejemplo 22. (2S)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 18 sustituyendo la pirrolidina por (S)-2-metilpirrolidina.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 1,25 (3H), 1,40 - 1,60 (4H), 2,05 (3H), 3,35 (2H), 3,50 (1H), 6,95 (1H), 7,20 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 370 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 23.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 18 sustituyendo la pirrolidina por 2,5-dihidro-1H-pirrol.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 2,05 (3H), 3,55 (4H), 5,75 (2H), 6,95 (1H), 7,25 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 354 (M + H)⁺.

Ejemplo 24. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 24A. (2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-imina

15 Se calentaron a reflujo N-(4-clorofenil) cianamida (250 mg, 1,638 mmol), tiirano (98 ml, 1,646 mmol) y carbonato de potasio (238 mg, 1,720 mmol) en 2-butanona. Después de 2 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de diclorometano, y se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó directamente para la siguiente etapa.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 3,25 (2H), 4,05 (2H), 7,40 (4H); EM (ESI) m/z 307 (M + H)⁺.

Ejemplo 24B. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Procedimiento general para la preparación de tiazolin ureas y amidas mediante el uso de (2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-imina (Ejemplo 24A) y cloruro de 1-pirrolidin-carbonilo.

30 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm 1,90 (4H), 3,50 (6H), 4,05 (2H), 7,40 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 310 (M + H)⁺.

Ejemplo 25. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 25A. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida

35 Se calentaron (2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-imina (233 mg, 1,095 mmol, Ejemplo 24A) y carbonildiimidazol 195 mg, 1,205 mmol) en tetrahidrofurano seco a 65 °C. Después de 14 horas la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 75 ml de diclorometano, y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio (50 ml) agua y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

40 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm 3,40 (2H), 4,25 (2H), 6,95 (1H), 7,40 (1H), 7,50 (4H), 8,05 (1H); EM (ESI) m/z 307 (M + H)⁺.

Ejemplo 25B. Yoduro de 1-([(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]amino)carbonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io

45 Se suspendió N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida (320 mg, 1,043 mmol, Ejemplo 25A) en acetonitrilo seco (5 ml), y después se añadió yodometano (0,325 ml, 5,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de cuatro días, el disolvente se evaporó para dar el producto del título.

Ejemplo 25C. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

50 A una disolución de yoduro de 1-([(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]amino)carbonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,22 mmol, Ejemplo 25B) y (R)-2-fluoropirrolidina (1,2 equivalentes) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se añadió base de Hunig (35 mg, 1,2 equivalentes), y la disolución se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se cromatografió sobre sílice mediante el uso de diclorometano para dar el compuesto del título.

55 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm 2,00 (2H), 3,40 (6H), 4,05 (2H), 5,10 - 5,25 (1H) 7,40 - 7,55 (4H); EM (ESI) m/z 328 (M + H)⁺.

Ejemplo 26. N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-N-metil-N-prop-2-inilurea.

60 Se calentaron yoduro de 1-([(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]amino)carbonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (97 mg, 0,216 mmol, Ejemplo 25B), N-metilprop-2-in-1-amina (0,020 ml, 0,238 mmol) y diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,238 mmol) en acetonitrilo a 65 °C. Después de 1 hora, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice mediante el uso de diclorometano:metanol 95:5 como eluyente para proporcionar el

compuesto del título.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm 2,90 (3H), 3,20 (3H), 4,05 (2H), 4,15 (2H), 7,40 - 7,50 (4H); EM (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 27.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-N-(3-fluorobencil)-N-metilurea

A una disolución de yoduro de 1-([[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]amino]carbonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io (94 mg, 0,209 mmol, Ejemplo 25B) en acetonitrilo seco (3 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,230 mmol) y 1-(3-fluorofenil)-*N*-metilmetanamina (0,032 ml, 0,230 mmol). La mezcla se calentó durante 2 horas, y después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice mediante el uso de diclorometano:metanol 95:5 como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm 2,85 (3H), 3,25 (2H), 4,05 (2H), 4,55 (2H), 6,80 - 7,50 (8H); EM (ESI) m/z 378 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 28.** N-{(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetidin-1-carboxamida

Ejemplo 28A. 5-Metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-imina

Se disolvió el intermedio A6 (4,955 g, 16,5 mmol) en ácido acético (40 ml) y se trató con perborato de sodio (2,70 g, 33 mmol). Se añadió más perborato de sodio después de 60 minutos (327 mg) y de 80 minutos (327 mg). Después de otros 20 minutos, la mezcla se concentró en acetato de etilo tres veces, y se particionó entre 1:1 de acetato de etilo / hexanos (80 ml) e hidróxido de amonio concentrado (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo / hexanos 1:1, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se concentraron sobre sílice, y se cromatografiaron tres veces sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano/hexanos).

RMN-¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 4,78 (2H), 5,14 (1H), 5,31 (1H), 7,2 (1H), 7,63 (2H), 7,78 (2H); EM (ESI) m/z 259 (M + H)⁺.

Ejemplo 28B. N-{(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetidin-1-carboxamida

Se disolvió el Ejemplo 28A (0,43 g) en diclorometano (20 ml) y se enfrió hasta - 45 °C. Entonces se añadió fosgeno al 20 % en tolueno (0,98 ml) durante menos de cinco segundos, se dejó tres minutos después con diisopropiletilamina (0,40 ml). La disolución se agitó 16 minutos a -45 °C, se trató con acetidina (0,25 ml), y se agitó brevemente antes de ser calentada hasta la temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de amonio acuoso concentrado (3 ml), seguido de acetato de etilo (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron y se cromatografiaron sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano / hexanos). Las fracciones apropiadas se concentraron, se disolvieron en diclorometano / hexanos 3:2, y se lavaron dos veces con KH₂PO₄ acuoso 0,1 M; cada fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 2,20 (2H), 3,99 (4H), 4,72 (2H), 5,26 (1H), 5,32 (1H), 7,65 (2H), 7,76 (2H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺.

45 **Ejemplo 29.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetidin-1-carboxamida

Se suspendió el Ejemplo 28B (25 mg, 0,07 mmol) en metanol (0,7 ml), se trató con metóxido de sodio al 25 % (3 gotas), y se calentó a 50 °C durante 6 horas, después a la temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró, se hizo pasar a través de sílice (metanol / diclorometano) y se concentró, y el residuo se mezcló de nuevo en metanol (0,7 ml), se trató con metóxido de sodio al 25 % (3 gotas) y se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró, se hizo pasar a través de sílice (metanol / diclorometano) y se concentró para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 2,15 (2H), 2,23 (3H), 3,94 (4H), 6,71 (1H), 7,68 - 7,75 (4H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺.

Ejemplo 30. N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 30A. *N*-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

Una disolución de 5-metiltiazol-2-amina (4,8 g, 42 mmol), *N,N*-carbonildiimidazol (9,8 g, 61 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se calentó a 65 °C durante 6 horas. Después se añadió pirrolidina (5,1 ml, 61 mmol) y se continuó el calentamiento a 65 °C durante 48 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con metanol y después se trituró con éter dietílico. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico, y se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,96 (4H), 2,35 (3H), 3,45 (4H), 6,95 (1H); EM (DCI/NH₃) m/z 212 (M + H)⁺.

Ejemplo 30B. N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 30A (32 mg, 0,15 mmol), 2-bromonaftaleno (38 mg, 0,18 mmol), complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (8 mg, 0,03 mmol en Cu), 5-clorofenantrolina (13 mg, 0,061 mmol) y carbonato de cesio (55 mg, 0,17 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0,15 ml) a través del septo, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 120 °C en la oscuridad durante 16 horas. Después, la mezcla se inactivó con agua / hidróxido de amonio concentrado acuoso 2:1 (0,45 ml), y se extrajo tres veces con 4:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con más hidróxido de amonio acuoso, se secaron (sulfato de sodio), se concentraron y se cromatografiaron sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,7 - 1,9 (4H), 2,28 (3H), 3,27 (2H), 3,38 (2H), 7,03 (1H), 7,49 - 7,57 (2H), 7,67 (1H), 7,84 - 7,98 (4H); EM (ESI) m/z 338 (M + H)⁺.

Ejemplo 31. N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilisotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 30A (32 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-3-metilisotiazol (32 mg, ~0,18 mmol), 2-tiofen-carboxilato de cobre (I) (5,7 mg, 0,030 mmol) y carbonato de cesio (59 mg, 0,18 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0,15 ml) a través del septo, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 100 °C en la oscuridad durante 7 horas. Después, la mezcla se inactivó con agua / hidróxido de amonio concentrado acuoso 2:1 (0,45 ml), y se extrajo tres veces con 4:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con más hidróxido de amonio acuoso, se secaron (sulfato de sodio), se concentraron y se cromatografiaron sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85 - 2,05 (4H), 2,30 (3H), 2,48 (3H), 3,57 (2H), 3,77 (2H), 6,92 (1H), 7,01 (1H); EM (ESI) m/z 309 (M + H)⁺.

Ejemplo 32. N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 32A. N-1,3-tiazol-2-ilpirrolidin-1-carboxamida

Se disolvió tiazol-2-amina (7,01 g, 10,0 mmol) en diclorometano (700 ml) y se enfrió hasta -60 °C. La suspensión resultante se trató con fosgeno al 20 % en tolueno (54 ml, 103 mmol) durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos más antes de la adición de diisopropiletilamina (24 ml, 138 mmol). Después de la mezcla se agitó durante otros 20 minutos cerca de los -60 °C, se añadió pirrolidina (17,5 ml, 210 mmol) y después de unos pocos minutos se retiró el baño de refrigeración. La mezcla se calentó a 10 °C durante un periodo de más de una hora, y después se inactivó con hidróxido de amonio concentrado acuoso (100 ml) y se agitó concienzudamente. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua; cada fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta una suspensión y se diluyeron con 2:1 de hexanos / acetato de etilo (30 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con más de hexanos / acetato de etilo 2:1, se suspendieron y se aclararon con hexanos / diclorometano 2:1 y se secaron vacío para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,77 - 1,93 (4H), 3,33 - 3,45 (4H), 7,01 (1H), 7,33 (1H); EM (ESI) m/z 198 (M + H)⁺.

Ejemplo 32B. N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El Ejemplo 32A (60 mg, 0,30 mmol), 1,4-dibromobenceno (106 mg, 0,45 mmol), 2-tiofencarboxilato de cobre (I) (11,5 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmol) se añadieron a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0,30 ml) a través del septo, la mezcla se agitó un momento a temperatura ambiente, y después se calentó a 130 °C en la oscuridad durante 16 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,30 ml), se mezcló con salmuera diluida y con 4:1 de acetato de etilo / hexanos, y se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado 4:1 de acetato de etilo / hexanos. La fase acuosa se separó y se retroextrajo con 4:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con hidróxido de amonio acuoso concentrado, se secaron (sulfato de sodio), se concentraron y se cromatografiaron sobre sílice (1 % de etanol / 19 % de acetato de etilo / 40 % de diclorometano / 40 % de hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 - 1,92 (4H), 3,36 (2H), 3,49 (2H), 6,50 (1H), 6,94 (1H), 7,46 (2H), 7,59 (2H).

Ejemplo 33. N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea**Ejemplo 33A.** N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-(5-metil-1,3-tiazol-2-il) urea

Se disolvió 5-metiltiazol-2-amina (571 mg, 5,00 mmol) en diclorometano (30 ml) y se enfrió hasta casi -45 °C, se añadió difosgeno (360 µl, 3,0 mmol) rápidamente durante un segundo o dos, y la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir diisopropiletilamina (1,74 ml, 10 mmol). La disolución se agitó durante otros 30 minutos, se añadió 3-fluorobencil-metilamina (1,03 ml, 7,5 mmol), y después de otro par de minutos, se retiró el baño de refrigeración. Cuando la disolución de reacción se había calentado hasta casi la temperatura ambiente, se inactivó con fosfato de potasio monobásico acuoso 1 M (15 ml). La fase acuosa se separó y se retroextrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con más KH₂PO₄ acuoso 1 M (5 ml). La fase acuosa se separó y se retroextrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se concentraron y se cromatografiaron sobre alúmina ácida (acetato de etilo / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 2,26 (3H), 2,93 (3H), 4,59 (2H), 6,9 - 7,2 (4H), 7,33 - 7,44 (1H); EM (ESI) m/z 280 (M + H)⁺.

Ejemplo 33B. N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

Se añadieron el Ejemplo 33A (56 mg, 0,20 mmol), 2-bromonaftaleno (50 mg, 0,24 mmol), 2-tiofencarboxilato de cobre (I) (7,7 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó un momento a temperatura ambiente, y después se calentó a 140 °C en la oscuridad durante 18 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,40 ml), se mezcló con 4:1 de acetato de etilo / hexanos, y se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado 4:1 de acetato de etilo / hexanos. La fase acuosa se separó y se retroextrajo con 4:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de amonio acuoso concentrado, se secaron (sulfato de sodio), se concentraron y se purificaron mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un procedimiento con acetonitrilo / agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 2,33 (3H), 2,8 - 3,0 (3H), 4,45 - 4,60 (2H), 6,7 - 8, (12H); EM (ESI) m/z 406 (M + H)⁺.

Ejemplo 34. (3R)-N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida**Ejemplo 34A.** (3R)-3-fluoro-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

Se disolvió 5-metiltiazol-2-amina (2,28 g, 20,0 mmol) en diclorometano (200 ml) y se enfrió hasta casi -50 °C, se añadió fosgeno al 20 % en tolueno (12,6 ml, 24 mmol) rápidamente en menos de 30 segundos y se agitó durante 10 minutos más a -45 °C antes de la adición de diisopropiletilamina (17,4 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos a cerca de -45 °C, se añadió (R)- clorhidrato de 3-fluoropirrolidina (5,02 g, 40 mmol), y después de cinco minutos se retiró el baño de refrigeración y la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. La disolución se inactivó y se agitó concienzudamente con hidróxido de amonio acuoso concentrado (25 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua; cada fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y después se suspendieron en 3:1 de hexanos / acetato de etilo. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con más 3:1 de hexanos/acetato de etilo, y después se suspendieron y se aclararon en primer lugar con 3:1 de hexanos / diclorometano, y después con 1:1 de hexanos / diclorometano para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,9 - 2,23 (2H), 2,28 (3H), 3,2 - 3,8 (4H), 5,34 (1H), 6,99 (1H), 10,5 (1H); EM (ESI) m/z 230 (M + H)⁺.

Ejemplo 34B. (3R)-N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 34A (46 mg, 0,20 mmol), yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol), (S)-(-)-1,1'-bi(2-naftol) (11,5 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (27 mg, 0,24 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó momento a temperatura ambiente, y después calentó en la oscuridad en primer lugar a 70 °C durante 5 horas y después a 90 °C durante 15 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,40 ml), se mezcló con 4:1 de acetato de etilo / hexanos, y se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado de 4:1 de acetato de etilo / hexanos. La fase acuosa se separó y se retroextrajo con 4:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de amonio acuoso concentrado, se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron y se cromatografiaron dos veces sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano) para dar el

compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 2,0 - 2,4 (2H), 2,33 (3H), 3,5 - 4,2 (4H), 5,2 - 5,5 (1H), 7,39 (1H), 7,64 (1H), 7,69 (1H); EM (ESI) *m/z* 337 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 35. *N*-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 35A. *N*-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il] pirrolidin-1-carboxamida

- 10 Se suspendió el Ejemplo 32A (1,973 g, 10,0 mmol) en etanol (25 ml) y se trató en primer lugar con tampón de fosfato de potasio acuoso 1,0 M a pH~13 (2,0 ml) y después con formaldehído acuoso al 37 % (3,0 ml, 40 mmol). Después, la mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. Después se añadió más tampón (2,0 ml) y se continuó el calentamiento hasta el día siguiente. La mezcla se trató con H₃PO₄ 2 M acuoso (1,5 ml), se concentró parcialmente y se concentró dos veces en acetonitrilo. El residuo se suspendió en agua (10 ml) y se presionó con una varilla de vidrio para inducir la solidificación. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon con agua y 3:1 de acetato de etilo / hexanos, y se secaron a vacío para dar el compuesto del título.

15

EM (ESI) *m/z* 228 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 35B. *N*-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

- Se añadieron el Ejemplo 35A (46 mg, 0,20 mmol), yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol), 2-bromonaftaleno (50 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0,24 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (12,8 μl, 0,08 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente, y después se calentó en la oscuridad en primer lugar a 70 °C durante 16 horas y después a 90 °C durante 5,5 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se mezcló con 4:1 de acetato de etilo / hexanos, y se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con hidróxido de amonio acuoso concentrado y con aclarados de 4:1 de acetato de etilo / hexanos. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), se concentró y se cromatografió sobre sílice (acetato de etilo / hexanos) para dar el compuesto del título.

25

30

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,7 - 1,9 (4H), 3,31 (2H), 3,40 (2H), 4,62 (2H), 7,31 (1 H), 7,52 - 7,60 (2H), 7,72 (1 H), 7,89 - 7,96 (2H), 7,97 (1H), 8,03 (1H); EM (ESI) *m/z* 354 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 36. (3*R*)-3-fluoro-*N*-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 36A. (3*R*)-3-fluoro-*N*-1,3-tiazol-2-ilpirrolidin-1-carboxamida

- 40 Una disolución de 2-aminotiazol (10,02 g, 100 mmol) y piridina (8,3 ml, 103 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) se añadió a una suspensión grosera de carbonato de *N,N'*-disuccinimido (26,13 g, 102 mmol) en acetonitrilo (25 ml) con un pequeño aclarado con acetonitrilo. La mezcla se agitó cuidadosamente durante otros 20 minutos, y después se añadieron clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (13,06 g, 104 mmol) y diisopropiletilamina (70 ml, 402 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de ser concentrada a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y después se particionó con hexanos (20 ml) y 3:1 de agua / salmuera (20 ml). La fase acuosa se separó y se retroextrajo repetidamente con 5:1 de acetato de etilo / hexanos. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con más disolución 5:1. Después las fases orgánicas combinadas se concentraron. Los sólidos se disolvieron en 6:1 de diclorometano / hexanos, se mezcló con 4:1 de agua / salmuera y se filtraron a través de tierra de diatomeas con un aclarado con 6:1 de diclorometano / hexanos. El filtrado se lavó con más salmuera diluida, y la fase acuosa se separó y se retroextrajo con más disolución 6:1. Este lavado con salmuera diluida se repitió dos veces más. Después, la fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

45

50

RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,93 - 2,26 (2H), 3,36 - 3,81 (4H), 5,36 (1H), 7,03 (1H), 7,35 (1H), 10,7 (1H); EM (ESI) 216 (M + H)⁺.

55

Ejemplo 36B. (3*R*)-3-fluoro-*N*-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il] pirrolidin-1-carboxamida

- 60 Se suspendió el Ejemplo 36A (15,1 g, 70 mmol) en etanol (100 ml) y se trató en primer lugar con tampón de fosfato de potasio acuoso 1,0 M a pH~13 (40 ml) y después con formaldehído acuoso al 37 % (26,1 ml, 350 mmol). Después, la mezcla se calentó a 45 °C durante una noche con una vigorosa agitación. Después, la mezcla se concentró en su mayor parte, y se concentró dos veces más en acetonitrilo. El residuo se particionó después con cloruro de amonio acuoso 4 M (10 ml), hidróxido de amonio acuoso concentrado (10 ml) y 4:1 de acetato de etilo / acetonitrilo (350 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 4:1 de acetato de etilo / acetonitrilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 1:1 de salmuera / hidróxido de amonio acuoso concentrado (20 ml), y cada fase acuosa se extrajo de nuevo dos o tres veces con más 4:1 de acetato de etilo / acetonitrilo. Las

65

fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo pastoso se diluyó con acetonitrilo (25 ml), se mezcló con una espátula para inducir la solidificación y se mezcló adicionalmente con acetato de etilo (10 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración, se aclararon en primer lugar con 1:1 de acetonitrilo / acetato de etilo y después con 1:1 de diclorometano / hexanos, y después se secaron a vacío para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,9 - 2,25 (2H), 3,3 - 3,8 (4H), 4,52 (2H), 5,26 (1H), 5,35 (1H), 7,15 (1H), 10,7 (1 H); EM (ESI) m/z 268 (M + H)⁺.

Ejemplo 36C. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (49 mg, 0,20 mmol), yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol), 2-bromonaftaleno (50 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0,30 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (12,8 µl, 0,08 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente, y después calentó en la oscuridad en primer lugar a 70 °C durante una noche y después a 95 °C durante un día. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado de acetato de etilo, y se concentró y se cromatografió sobre sílice (acetato de etilo / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,85 - 2,3 (2H), 3,3-3,8 (4H), 4,63 (2H), 5,0 - 5,35 (1H), 7,32 (1H), 7,54 - 7,60 (2H), 7,72 (1H), 7,90 - 8,06 (4H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺.

Ejemplo 37. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (49 mg, 0,20 mmol), yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0,30 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 1-yodo-4-(trifluorometil) benceno (35 µl, 0,24 mmol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (12,8 µl, 0,08 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente, y después se calentó a 70 °C en la oscuridad durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se cromatografió sobre sílice (acetato de etilo / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,93 - 2,26 (2H), 3,37 - 3,76 (4H), 4,60 (2H), 5,11 - 5,32 (1H), 7,28 (1H), 7,80 - 7,86 (4H); EM (ESI) m/z 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 38. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[5-(trifluorometil)tien-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (74 mg, 0,30 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-bromo-5-(trifluorometil) tiofeno (48,5 µl, 0,36 mmol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (19,5 µl, 0,12 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,30 ml) a través del septo, la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 95 °C en la oscuridad durante 19 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un método con acetonitrilo / agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 2,0 - 2,4 (2H), 3,5 - 4,15 (4H), 4,63 (2H), 5,21 - 5,49 (1H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,45 - 7,49 (1H), 7,77 (1H); EM (ESI) m/z 396 (M + H)⁺.

Ejemplo 39. (3R)-N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (74 mg, 0,30 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-bromo-5-clorotiofeno (39,5 µl, 0,36 mmol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (19,5 µl, 0,12 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,30 ml) a través del septo, la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 95 °C en la oscuridad durante 19 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un procedimiento con acetonitrilo / agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 2,0 - 2,4 (2H), 3,45 - 4,1 (4H), 4,61 (2H), 5,20 - 5,48 (1H), 6,92 (1H), 7,11 (1H), 7,65 (1H); EM (ESI) *m/z* 362 (M + H)⁺.

Ejemplo 40. (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (74 mg, 0,30 mmol), 5-bromobenzo[b]tiofeno (77 mg, 0,36 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (19,5 µl, 0,12 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,30 ml) a través del septo, la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 95 °C en la oscuridad durante 19 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un procedimiento con acetonitrilo / agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,85 - 2,25 (2H), 3,3 - 3,8 (4H), 4,61 (2H), 5,0 - 5,35 (1H), 7,26 (1H), 7,46 (1H), 7,51 - 7,56 (1H), 7,71 (1H), 7,99 - 8,06 (2H); EM (ESI) *m/z* 378 (M + H)⁺.

Ejemplo 41. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Se añadieron el Ejemplo 36B (74 mg, 0,30 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 6-bromo-2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxina (59 µl, 0,36 mmol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (19,5 µl, 0,12 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,30 ml) a través del septo, la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 95 °C en la oscuridad durante 19 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un procedimiento con acetonitrilo / agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,9 - 2,3 (2H), 3,3 - 3,8 (4H), 4,60 (2H), 5,07 - 5,38 (1H), 7,31 (1 H), 7,47 (1H), 7,92 (1H), 8,20 (1H); EM (ESI) *m/z* 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 42. (3R)-N-[(2Z)-3-(5,6-difluoro-2-naftil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 42A. 6-bromo-1,1-difluoronaftalen-2(1H)-ona

Se añadió gota a gota una disolución que contiene 6-bromonaftalen-2-ol (2 g, 8,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a una suspensión del reactivo de fluoración SelectfluorTM en N,N-dimetilformamida (8 ml) bajo nitrógeno (los Ejemplos 42A - 42C se describieron de una forma similar en el documento US2003/0149315.). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo alrededor de la temperatura ambiente durante la adición. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Entonces se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó 10 minutos adicionales. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 6,25 (2H), 7,40 (1H), 7,55 (1H) - 7,70 (1H); EM (ESI) *m/z* 260 (M + H)⁺.

Ejemplo 42B. 6-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-dihidronaftaleno

Una disolución de 6-bromo-1,1-difluoronaftalen-2(1H)-ona (1,74 g, 6,72 mmol) en tolueno seco (6 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió DeoxofluorTM trifluoruro de ([bis(2-metoxietil)amino] azufre (2,478 ml, 13,44 mmol)) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 60 - 65 °C. Después de 3 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo) y se inactivó mediante la adición de metanol gota a gota, y después se neutralizó subsiguientemente con hidróxido de sodio (4 M). Se añadió tolueno (25 ml) a la mezcla y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera (20 ml) y una vez con agua (20 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio. El producto se obtuvo después de la evaporación del disolvente. El material en bruto se añadió a una columna de sílice (SF40-150) y se eluyó con pentano separando el 6-bromo-1,2,4-trifluoronaftaleno EM (ESI) *m/z* 262 (M + H)⁺ del deseado 6-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-dihidronaftaleno EM (ESI) *m/z* 282 (M + H)⁺.

Ejemplo 42C. 6-bromo-1,2-difluoronaftaleno

Se añadió cinc (341 mg, 5,22 mmol) a una mezcla agitada de 6-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-1,2-dihidronaftaleno (730 mg, 2,60 mmol) en tetrahidrofurano e hidróxido de amonio concentrado (4 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar

lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 6 horas la reacción se diluyó con 35 ml de diclorometano y se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con pentano:hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,60 (1H), 7,95 (2H); EM (ESI) 244 (M + H)⁺.

Ejemplo 42D. (3R)-N-[(2Z)-3-(5,6-difluoro-2-naftil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

10 Se añadieron el Ejemplo 36B (49 mg, 0,20 mmol), 6-bromo-1,2-difluoronaftaleno (58 mg, 0,24 mmol, Ejemplo 42C), yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0,30 mmol) a un vial de reacción con un tapón que contenía un septo, y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Entonces se añadieron 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (12,8 µl, 0,08 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (0,20 ml) a través del septo, la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a 95 °C en la oscuridad durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (0,60 ml), se hizo pasar a través de tierra de diatomeas con un aclarado con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa mediante el uso de un procedimiento con acetonitrilo/agua acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título.

20 RMN-¹H (300 MHz, *d*₄-MeOH) δ ppm 1,8 - 2,35 (2H), 3,3 - 3,8 (4H), 4,62 (2H), 5,01 - 5,36 (1 H), 7,34 (1 H), 7,54 (1 H), 7,82 (1H), 7,91 (1H), 8,13 (1H), 8,20 (1H); EM (ESI) *m/z* 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 43. N-[(2Z)-5-metil-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

25 A un vial de 4 ml equipado con un tapón con un septo y una barra de agitación se añadió N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxanude (21 mg, 0,1 mmol), complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (10 mg, 0,02 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (8,5 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (38,9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodobenceno (0,12 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Se añadió una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2, 1 ml) y la mezcla se filtró y el disolvente se extrajo a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético).

35 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,76 (t, 4 H) 2,20 - 2,23 (m, 3 H) 3,26 (t, 4 H) 7,12 - 7,15 (m, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H); CLEM (APCI) *m/z* 288 (M + H)⁺.

Ejemplo 44. N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-3-metil-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,76 (t, 4 H) 2,17 - 2,25 (m, 3 H) 2,33 - 2,40 (m, 3 H) 3,26 (t, 4 H) 7,11 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H); EM (ESI) *m/z* 302 (M + H)⁺.

45 **Ejemplo 45.** N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-4-metil-benceno por yodobenceno.

50 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,76 (t, 4 H) 2,18 - 2,24 (m, 3 H) 2,32 - 2,37 (m, 3 H) 3,26 (t, 4 H) 7,07 - 7,11 (m, 1 H) 7,31 (d, 2 H) 7,47 (d, 2 H); EM (ESI) *m/z* 302 (M + H)⁺.

Ejemplo 46. N-[(2Z)-3-(3-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo la 3-yodoanilina por yodobenceno.

60 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,77 (t, 4 H) 2,20 - 2,25 (m, 3 H) 3,28 (t, 4 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H); EM (ESI) *m/z* 303 (M + H)⁺.

Ejemplo 47. N-[(2Z)-3-(3-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

65 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 3-yodofenol por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,77 (t, 4 H) 2,16 - 2,24 (m, 3 H) 3,27 (t, 4 H) 6,76 - 6,81 (m, 1 H) 6,96 -

7,01 (m, 1 H) 7,03 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 304 (M + H)⁺, 302 (M - H)⁻.

Ejemplo 48. N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-4-metoxibenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,68 - 1,82 (m, 4 H) 2,17 - 2,25 (m, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 3 H) 6,99 - 7,09 (m, 3 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 318 (M + H)⁺.

Ejemplo 49. N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-fluoro-3-yodo-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,77 (t, 4 H) 2,17 - 2,25 (m, 3 H) 3,29 (t, 4 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 306 (M + H)⁺.

Ejemplo 50. N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-cloro-3-yodo-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,78 (t, 4 H) 2,18 - 2,25 (m, 3 H) 3,28 (t, 4 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,80 - 7,83 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 51. N-[(2Z)-3-(2-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-bromo-2-yodo-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,59 - 1,81 (m, 4 H) 2,17 - 2,25 (m, 3 H) 2,92 - 3,34 (m, 4 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 368 (M + H)⁺.

Ejemplo 52. N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-bromo-3-yodo-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,73 - 1,85 (m, 4 H) 2,17 - 2,26 (m, 3 H) 3,23 - 3,35 (m, 4 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,92 - 7,99 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 368 (M + H)⁺.

Ejemplo 53. N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 3-yodobenzonitrilo por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,73 - 1,83 (m, 4 H) 2,20 - 2,25 (m, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 4 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 8,15 - 8,19 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 313 (M + H)⁺.

Ejemplo 54. N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 4-yodobenzonitrilo por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,71 - 1,84 (m, 4 H) 2,20 - 2,25 (m, 3 H) 3,30 (t, 4 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,90 (d, 2 H) 7,97 (d, 2 H); EM (ESI) m/z 313 (M + H)⁺.

Ejemplo 55. N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo la 4-bromo-N,N-dimetilanilina por yodobenceno.

¹RMN (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,81 (m, 4 H) 2,18 - 2,22 (m, 3 H) 2,94 - 2,99 (m, 6 H) 3,22 - 3,29 (m, 4 H) 6,87 (d, 2 H) 7,02 - 7,06 (m, 1 H) 7,40 (d, 2 H); EM (ESI) m/z 331 (M + H)⁺.

Ejemplo 56. N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-3-(trifluorometil) benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,70 - 1,84 (m, 4 H) 2,18 - 2,27 (m, 3 H) 3,22 - 3,34 (m, 4 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 2 H) 7,85 - 7,91 (m, 1 H) 8,16 - 8,20 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 57. N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-3-(trifluorometoxi) benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,70 - 1,83 (m, 4 H) 2,19 - 2,24 (m, 3 H) 3,22 - 3,32 (m, 4 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺.

Ejemplo 58. N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-4-fenoxi-benceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 4 H) 2,20 - 2,24 (m, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 4 H) 7,04 - 7,24 (m, 4 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 5 H); EM (ESI) m/z 380 (M + H)⁺.

Ejemplo 59. N-[(2Z)-3-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-(benciloxi)-4-yodobenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,81 (m, 4 H) 2,17 - 2,23 (m, 3 H) 3,20 - 3,29 (m, 4 H) 5,12 - 5,16 (m, 2 H) 7,06 - 7,09 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 394 (M + H)⁺.

Ejemplo 60. N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 4-yodo-1,2-dimetilbenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,70 - 1,82 (m, 4 H) 2,19 - 2,23 (m, 3 H) 2,24 - 2,29 (m, 6 H) 3,22 - 3,32 (m, 4 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 316 (M + H)⁺.

Ejemplo 61. N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1-yodo-3,5-dimetilbenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,77 (t, 4 H) 2,18 - 2,23 (m, 3 H) 2,28 - 2,35 (m, 6 H) 3,27 (t, 4 H) 7,01 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 316 (M + H)⁺.

Ejemplo 62. N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo la 2-yodopiridina por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,77 - 1,88 (m, 4 H) 2,18 - 2,26 (m, 3 H) 3,27 - 3,49 (m, 4 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,57 - 7,59 (m, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 289 (M + H)⁺.

Ejemplo 63

El Ejemplo 63 ha sido eliminado y no es parte de este documento.

Ejemplo 64. N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1,2-

dicloro-4-yodobenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,73 - 1,83 (m, 4 H) 2,18 - 2,24 (m, 3 H) 3,25 - 3,34 (m, 4 H) 7,20 - 7,23 (m, 1 H) 7,65 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 8,04 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 65. N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 43 sustituyendo el 1,3-dicloro-5-yodobenceno por yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,74 - 1,85 (m, 4 H) 2,18 - 2,24 (m, 3 H) 3,25 - 3,36 (m, 4 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,80 - 7,84 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 66. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

A un vial de 4 ml equipado con un tapón con un septo y una barra de agitación se añadieron N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0,24 mmol), complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (23,8 mg, 0,05 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (20,3 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (84,8 mg, 0,26 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió (4-bromofenil)(metil)sulfano (0,28 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Se añadió una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2, 1 ml) y la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 4 H) 2,18 - 2,24 (m, 3 H) 2,47 - 2,52 (m, 3 H) 3,22 - 3,31 (m, 4 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,36 (d, 2 H) 7,55 (d, 2 H); EM (ESI) m/z 334 (M + H)⁺.

Ejemplo 67. N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 66 sustituyendo el 1-yodo-3-metoxibenceno por (4-bromofenil)(metil)sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,70 - 1,83 (m, 4 H) 2,18 - 2,25 (m, 3 H) 3,22 - 3,35 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 3 H) 6,95 (d, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 318 (M + H)⁺.

Ejemplo 68. N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 66 sustituyendo el 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno por (4-bromofenil)(metil)sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,70 - 1,84 (m, 4 H) 2,16 - 2,24 (m, 3 H) 2,34 - 2,41 (m, 3 H) 3,22 - 3,33 (m, 4 H) 7,12 - 7,16 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 336 (M + H)⁺.

Ejemplo 69. N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (58 mg, 0,27 mmol), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (27 mg, 0,05 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (23 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,3 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial, y el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla sólida se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió a la mezcla 1-bencil-4-bromobenceno (74 mg 0,3 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml). El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,66 - 1,86 (m, 4 H) 2,16 - 2,22 (m, 3 H) 3,19 - 3,31 (m, 4 H) 3,96 - 4,02 (m, 2 H) 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,38 (m, 6 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 378 (M + H)⁺.

Ejemplo 70. N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidme-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 69 sustituyendo el 5-bromobenzo[b]tiofeno por 1-bencil-4-bromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,63 - 1,82 (m, 4 H) 2,18 - 2,28 (m, 3 H) 3,02 - 3,39 (m, 4 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,85 (d, 1 H) 8,06 - 8,13 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 344 (M + H)⁺.

Ejemplo 71. N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 69 sustituyendo el 2-bromo-5-metiltiofeno por 1-bencil-4-bromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 4 H) 2,21 - 2,24 (m, 3 H) 2,41 - 2,44 (m, 3 H) 3,34 (t, 2 H) 3,58 (t, 2 H) 6,71 (dd, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

Ejemplo 72. N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 69 sustituyendo el 5-bromo-2-metilbenzo[d]tiazol por 1-bencil-4-bromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,67 - 1,81 (m, 4 H) 2,20 - 2,27 (m, 3 H) 2,81 - 2,85 (m, 3 H) 3,18 - 3,33 (m, 4 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 73. N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 69 sustituyendo la 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina por 1-bencil-4-bromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,74 - 1,82 (m, 4 H) 2,22 - 2,25 (m, 3 H) 3,25 - 3,34 (m, 4 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H) 8,08 (d, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 9,07 - 9,13 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 357 (M + H)⁺.

Ejemplo 74. N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 69 sustituyendo la 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina por 1-bencil-4-bromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,83 (m, 4 H) 2,21 - 2,25 (m, 3 H) 3,21 3,36 (m, 4 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 8,67 - 8,70 (m, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H) 9,12 - 9,14 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 357 (M + H)⁺.

Ejemplo 75. N-[(2Z)-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió N-1,3-tiazol-2-ilpirrolidin-1-carboxamida (53 mg, 0,27 mmol, Ejemplo 32A), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (27 mg, 0,05 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (23 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,3 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial, y el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió (4-bromofenil)(metil) sulfano (61 mg, 0,3 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla sólida. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,81 (m, 4 H) 2,51 - 2,52 (m, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 4 H) 6,81 (d, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 3 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 320 (M + H)⁺.

Ejemplo 76. N-[(2Z)-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el yodobenceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,66 - 1,81 (m, 4 H) 3,16 - 3,33 (m, 4 H) 6,82 (d, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 274 (M + H)⁺.

Ejemplo 77. N-[(2Z)-3-(3-clorofenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1-cloro-3-yodo-benceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,84 (m, 4 H) 3,23 - 3,33 (m, 4 H) 6,83 (d, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,77 - 7,86 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

Ejemplo 78. N-[(2Z)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1-yodo-3-(trifluorometil) benceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,69 - 1,87 (m, 4 H) 3,19 - 3,37 (m, 4 H) 6,86 (d, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺.

Ejemplo 79. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1-cloro-4-yodo-benceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 3,17 - 3,34 (m, 4 H) 6,83 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 4 H); EM (ESI) 308 (M + H)⁺.

Ejemplo 80. N-[(2Z)-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1-yodo-4-metil-benceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,69 - 1,82 (m, 4 H) 2,34 - 2,38 (m, 3 H) 3,19 - 3,32 (m, 4 H) 6,81 (d, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 7,44 - 7,57 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 288 (M + H)⁺.

Ejemplo 81. N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,71 - 1,82 (m, 4 H) 2,36 - 2,39 (m, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 4 H) 6,83 (d, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 82. N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1,2-dicloro-4-yodobenceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,75 - 1,82 (m, 4 H) 3,27 - 3,33 (m, 4 H) 6,85 (d, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 8,03 - 8,07 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺.

Ejemplo 83. N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 4-yodo-1,2-dimetilbenceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,74 - 1,80 (m, 4 H) 2,24 - 2,29 (m, 6 H) 3,21 - 3,29 (m, 4 H) 6,80 (d, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 302 (M + H)⁺.

Ejemplo 84. N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 4-yodobenzonitrilo por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4 H) 3,21 - 3,35 (m, 4 H) 6,87 (d, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 2 H) 7,95 - 8,02 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 299 (M + H)⁺.

Ejemplo 85. N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,75 - 1,81 (m, 4 H) 2,36 - 2,40 (m, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 4 H) 6,82 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 2 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 86. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo el 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno por (4-bromofenil)(metil) sulfano.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 4 H) 3,20 - 3,37 (m, 4 H) 6,84 (d, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 340 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 87.** N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

Ejemplo 87A. 2,2-dimetil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida

10 Se mezclaron 5-metiltiazol-2-amina (5,71 g, 50,0 mmol) y cloruro de pivaloilo (~6,78 ml, 55,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (80 ml) y se trataron con trietilamina (14,0 ml, 100 mmol) dando como resultado una exotermia. Después de 15 minutos, la suspensión caliente se enfrió durante 5 minutos con un baño de agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se aclararon con más acetonitrilo. El filtrado se concentró parcialmente y los sólidos que precipitaron también fueron recogidos mediante filtración y se aclararon con acetonitrilo. Las dos cosechas se combinaron y se aclararon con agua, y cuando los sólidos precipitaron desde el filtrado, se recogieron mediante 15 filtración y se añadieron al material recogido previamente. El producto en bruto se lavó con 1:1 de diclorometano / hexanos y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 1,22 (9H), 2,33 (3H), 7,13 (1H), 11,51 (1H); EM (DCI) m/z 199 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 87B.** N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

En un vial de 4 ml, cargado con una barra de agitación, se añadió 2,2-dimetil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida (71 mg, 0,35 mmol), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (35 mg, 0,07 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (30 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (126 mg, 0,39 mmol). Se puso un tapón flojo con 25 septo en el vial, y el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla sólida se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió 1,3-dicloro-5-yodobenceno (115 mg, 0,42 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla sólida. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, 30 gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,08 - 1,12 (m, 9 H) 2,25 - 2,31 (m, 3 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,68 (t, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 343 (M + H)⁺.

35 **Ejemplo 88.** N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 87B sustituyendo el 1-fluoro-4-yodo-benceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

40 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,05 - 1,11 (m, 9 H) 2,23 - 2,31 (m, 3 H) 7,28 - 7,43 (m, 3 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 293 (M + H)⁺.

Ejemplo 89. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

45 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 87B sustituyendo el 1-cloro-4-yodobenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,03 - 1,14 (s, 9 H) 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 309 (M + H)⁺.

50

Ejemplo 90.

N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

55 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 87B sustituyendo el 1,2-dicloro-4-yodobenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,07 - 1,11 (m, 9 H) 2,25 - 2,30 (m, 3 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 343 (M + H)⁺.

60 **Ejemplo 91.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 87B sustituyendo el 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

65 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,07 - 1,10 (m, 9 H) 2,25 - 2,33 (m, 3 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,91 (c, 4 H); EM (ESI) m/z 343 (M + H)⁺.

Ejemplo 92. N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió N-1,3-tiazol-2-ilpirrolidin-1-carboxamida (46 mg, 0,23 mmol, Ejemplo 32A), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (30 mg, 0,05 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (23 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,3 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial, y el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla sólida se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (68 mg, 0,3 mmol) disuelta en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla sólida. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,71 - 1,84 (m, 4 H) 3,28 - 3,37 (m, 4 H) 6,93 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 9,09 - 9,14 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 343 (M + H)⁺.

Ejemplo 93. N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 92 sustituyendo el 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno por 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,75 - 1,85 (m, 4 H) 3,26 - 3,37 (m, 4 H) 6,89 (d, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 360 (M + H)⁺.

Ejemplo 94. N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 92 sustituyendo la 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina por 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,69 - 1,87 (m, 4 H) 2,24 - 2,34 (m, 3 H) 3,20 - 3,36 (m, 4 H) 6,87 (d, 1 H) 7,46 (d, 1 H) 8,17 (dd, 1 H) 8,32 - 8,37 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 307 (M + H)⁺.

Ejemplo 95. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió, 2,2-dimetil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida (62 mg, 0,3 mmol, Ejemplo 87A), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (31 mg, 0,06 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (26 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial y después el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió 2-bromo-5-metiltiofeno (58 mg, 0,33 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla sólida. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,23 - 1,27 (m, 9 H) 2,28 - 2,31 (m, 3 H) 2,43 - 2,46 (m, 3 H) 6,70 - 6,76 (m, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 295 (M + H)⁺.

Ejemplo 96. N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo la 2-fluoro-5-yodopiridina por 2-bromo-5-metiltiofeno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,04 - 1,11 (m, 9 H) 2,26 - 2,32 (m, 3 H) 7,30 - 7,52 (m, 2 H) 8,26 - 8,32 (m, 1 H) 8,50 - 8,54 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 294 (M + H)⁺.

Ejemplo 97. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo la 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina por 2-bromo-5-metiltiofeno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,09 - 1,11 (m, 9 H) 2,30 - 2,33 (m, 3 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 9,09 - 9,13 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 344 (M + H)⁺.

Ejemplo 98. N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo el 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno por 2-bromo-5-metiltiofeno.

- 5 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,09 - 1,13 (m, 9 H) 2,27 - 2,31 (m, 3 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 361 (M + H)⁺.

Ejemplo 99. N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

- 10 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo la 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina por 2-bromo-5-metiltiofeno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,06 - 1,10 (m, 9 H) 2,27 - 2,30 (m, 3 H) 2,30 - 2,34 (m, 3 H) 7,35 - 7,44 (m, 1 H) 8,15 (dd, 1 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

- 15 **Ejemplo 100.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo la 2-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)piridina por 2-bromo-5-metiltiofeno.

- 20 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,16 - 1,21 (m, 9 H) 2,30 - 2,34 (m, 3 H) 6,61 - 6,66 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 7,96 - 7,98 (m, 1 H) 8,21 (t, 1 H) 8,45 (d, 1 H) 8,74 - 8,77 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺.

Ejemplo 101. N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida

- 25 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 95 sustituyendo la 4-bromo-2-fluoropiridina por 2-bromo-5-metiltiofeno.

- 30 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 9 H) 2,28 - 2,30 (m, 3 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,71 - 7,74 (m, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 8,42 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 294 (M + H)⁺.

Ejemplo 102. (3R)-N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

- 35 En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió (3R)-3-fluoro-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (40 mg, 0,7 mmol, Ejemplo 34A), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (17 mg, 0,03 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolina (15 mg, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (61 mg, 0,19 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial y después el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Se añadió 3-dibromobenceno (47 mg, 0,2 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

- 45 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,92 - 2,16 (m, 2 H) 2,20 - 2,25 (m, 3 H) 3,24 - 3,67 (m, 4 H) 5,28 (dd, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,43 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 103. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-ciano-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

- 50 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 4-bromo-2-metilbenzonitrilo por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,19 (m, 2 H) 2,18 - 2,28 (m, 3 H) 3,26 - 3,66 (m, 4 H) 5,26 (dd, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,97 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 345 (M + H)⁺.

- 55 **Ejemplo 104.** (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-3-metilbenceno por 1,3-dibromobenceno.

- 60 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,94 - 2,16 (m, 2 H) 2,20 - 2,24 (m, 3 H) 2,35 - 2,38 (m, 3H) 3,18 - 3,66 (m, 4H) 5,11 - 5,39 (m, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H); EM (ESI) m/z 320 (M + H)⁺.

- 65 **Ejemplo 105.** (3R)-N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1,4-dibromobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,16 (m, 2 H) 2,18 - 2,28 (m, 3 H) 2,95 - 3,67 (m, 4 H) 5,07 - 5,43 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 1 H) 7,54 - 7,66 (m, 2 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 106. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-fenoxibenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,88 - 2,17 (m, 2 H) 2,18 - 2,26 (m, 3 H) 3,22 - 3,65 (m, 4 H) 5,09 - 5,41 (m, 1 H) 7,06 - 7,18 (m, 5 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 398 (M + H)⁺.

Ejemplo 107. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-metilbenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,88 - 2,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,25 (m, 3 H) 2,34 - 2,39 (m, 3 H) 3,06 - 3,65 (m, 4 H) 5,17 - 5,36 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 320 (M + H)⁺.

Ejemplo 108. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-etilbenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,22 (t, 3 H) 1,88 - 2,14 (m, 2 H) 2,20 - 2,26 (m, 3 H) 2,67 (c, 2 H) 3,24 - 3,66 (m, 4 H) 5,12 - 5,37 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 334 (M + H)⁺.

Ejemplo 109. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-3-fluorobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,92 - 2,15 (m, 2 H) 2,21 - 2,25 (m, 3 H) 3,24 - 3,67 (m, 4 H) 5,12 - 5,40 (m, 1 H) 7,17 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 - 7,67 (m, 3 H); EM (ESI) m/z 324 (M + H)⁺.

Ejemplo 110. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-fluorobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,89 - 2,14 (m, 2 H) 2,16 - 2,31 (m, 3 H) 3,15 - 3,64 (m, 4 H) 5,06 - 5,39 (m, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,57 - 7,73 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 324 (M + H)⁺.

Ejemplo 111. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,92 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 - 2,29 (m, 3 H) 3,25 - 3,67 (m, 4 H) 5,16 - 5,39 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 112. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,90 - 2,16 (m, 2 H) 2,20 - 2,29 (m, 3 H) 3,28 - 3,65 (m, 4 H) 5,09 - 5,41 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,81 - 8,00 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 113. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1-bromo-4-clorobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,17 (m, 2 H) 2,20 - 2,25 (m, 3 H) 3,22 - 3,67 (m, 4 H) 5,13 - 5,41 (m, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,49 - 7,70 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 340 (M + H)⁺.

Ejemplo 114. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1,4-diiodobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,27 (m, 3 H) 3,24 - 3,62 (m, 4 H) 5,04 - 5,41 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺.

Ejemplo 115. (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 3-bromobenzonitrilo por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,86 - 2,14 (m, 2 H) 2,14 - 2,26 (m, 3 H) 3,19 - 3,67 (m, 4H) 5,12 - 5,45 (m, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H) 7,96 - 8,03 (m, 1 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 331 (M + H)⁺.

Ejemplo 116. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 2-bromonaftaleno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,85 - 2,15 (m, 2 H) 2,24 - 2,29 (m, 3 H) 3,21 - 3,69 (m, 4 H) 5,07 - 5,40 (m, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 8,05 (d, 1 H) 8,12 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 117. (3R)-N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 2,5-dibromotiofeno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,06 - 2,23 (m, 2 H) 2,23 - 2,29 (m, 3 H) 3,38 - 3,70 (m, 2 H) 3,77 - 3,98 (m, 2 H) 5,28 - 5,53 (m, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 391 (M + H)⁺.

Ejemplo 118

El Ejemplo 118 ha sido eliminado y no es parte de este documento.

Ejemplo 119. (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 4-bromo-1,2-diclorobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,90 - 2,17 (m, 2 H) 2,20 - 2,26 (m, 3 H) 3,26 - 3,68 (m, 4 H) 5,19 - 5,38 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,77 (dd, 1 H) 8,02 (dd, 1 H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 120. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 1,3-diiodobenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,93 - 2,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,26 (m, 3 H) 3,28 - 3,66 (m, 4 H) 5,15 - 5,45 (m, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,54 - 7,66 (m, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 8,10 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 432 (M + H)⁺.

Ejemplo 121. (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,94 - 2,17 (m, 2 H) 2,20 - 2,26 (m, 3 H) 2,35 - 2,41 (m, 3H) 3,25 - 3,68 (m, 4H) 5,18 - 5,40 (m, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 354 (M + H)⁺.

Ejemplo 122. (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 102 sustituyendo el 5-bromobenzo[b]tiofeno por 1,3-dibromobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,82 - 2,16 (m, 2 H) 2,17 - 2,29 (m, 3 H) 3,19 - 3,64 (m, 4H) 5,12 - 5,36 (m, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 1 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 362 (M + H)⁺.

Ejemplo 123. N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió, N-1,3-tiazol-2-ilpirrolidin-1-carboxamida (69 mg, 0,35 mmol, Ejemplo 32A), seguido de complejo de benceno y trifluorometansulfonato de cobre (I) (35 mg, 0,07 mmol), 5-cloro-1,10-fenantrolinea (30 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (125 mg, 0,39 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial y después el vial se puso a vacío en un horno de vacío durante 30 minutos. La mezcla sólida se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Se añadió 2,5-dibromotiofeno (102 mg, 0,42 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) a la mezcla. El vial se tapó y se puso en un calentador / agitador y se calentó a 120 °C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución de hidróxido de amonio concentrado / agua (1:2). La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C8, gradiente del 10 - 100 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,80 - 1,99 (m, 4 H) 3,36 (t, 2 H) 3,61 (t, 2 H) 7,02 (d, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,31 (d, 1 H) 7,93 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 358 (M + H)⁺.

Ejemplo 124. N-[(2Z)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 123 sustituyendo el 2-bromonaftaleno por 2,5-dibromotiofeno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,67 - 1,83 (m, 4 H) 3,16 - 3,37 (m, 4 H) 6,88 (d, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H) 8,06 (d, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 324 (M + H)⁺.

Ejemplo 125. N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 123 sustituyendo el 2-bromo-5-clorotiofeno por 2,5-dibromotiofeno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,82 - 1,98 (m, 4 H) 3,36 (t, 2 H) 3,61 (t, 2 H) 7,01 (d, 1 H) 7,10 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,93 (d, 1 H); EM (ESI) m/z 314 (M + H)⁺.

Ejemplo 126. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]indolin-1-carboxamida

En un vial de 20 ml se añadió una disolución de yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1H-imidazol-3-io (62 mg, 0,13 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml), seguido de la adición de diisopropiletilamina (28 ml, 0,16 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces, a la disolución se añadió indolina (17 mg, 0,14 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,7 ml). El vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,26 - 2,30 (m, 3 H) 2,99 (t, 2 H) 3,95 (t, 2 H) 6,72 - 6,97 (m, 2 H) 7,04 - 7,26 (m, 2 H) 7,57 - 7,74 (m, 1 H) 7,81 - 7,93 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 404 (M + H)⁺.

Ejemplo 127. N-etil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

En un vial de 20 ml se añadió una disolución de yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenolamino)carbonil)-1H-imidazol-3-io (50 mg, 0,10 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml) se añadió seguido de la adición de diisopropiletilamina (28 ml, 0,13 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces, a la disolución se añadió clorhidrato de N-metiletanamina (11 mg, 0,11 mmol) disuelto en acetonitrilo (0,5 ml). El vial

se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C 18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,20 - 2,24 (m, 3 H) 2,81 - 2,88 (m, 3 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 344 (M + H)⁺.

Ejemplo 128. N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea

- 10 En un vial de 20 ml se añadió una disolución de yoduro de 3-metil-1-(((2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1H-imidazol-3-io (50 mg, 0,10 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml) se añadió seguido de la adición de diisopropiletilamina (28 ml, 0,13 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces, a la disolución se añadió N-metilpropan-1-amina (8 mg, 0,11 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,5 ml). El vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C 18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

- 20 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,60 - 0,90 (m, 3 H) 1,31 - 1,58 (m, 2 H) 2,20 - 2,24 (m, 3 H) 2,78 - 2,91 (m, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 1 H) 7,72 - 7,92 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 358 (M + H)⁺.

Ejemplo 129. N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea

- 25 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la 1-(1,3-dioxolan-2-il)-N-metilmetanamina por N-metilpropan-1-amina.

- RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,18 - 2,28 (m, 3 H) 2,90 - 2,95 (m, 3 H) 3,37 - 3,43 (m, 2 H) 3,67 - 3,89 (m, 4 H) 4,80 - 4,99 (m, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 402 (M + H)⁺.

Ejemplo 130. N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 30 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la N,3-dimetilbutan-1-amina por N-metilpropan-1-amina.

- 35 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,58 - 0,89 (m, 6 H) 1,05 - 1,45 (m, 3 H) 2,20 - 2,23 (m, 3 H) 2,77 - 2,90 (m, 3 H) 3,24 - 3,28 (m, 2 H) 6,96 - 7,23 (m, 1 H) 7,70 - 7,93 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 386 (M + H)⁺.

Ejemplo 131. N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-prop-2-inilurea

- 40 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la N-metilprop-2-in-1-amina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,21 - 2,27 (m, 3 H) 2,86 - 2,89 (m, 1 H) 2,89 - 2,92 (m, 3 H) 4,10 - 4,16 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 354 (M + H)⁺.

- 45 **Ejemplo 132.** N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo el clorhidrato de dietilamina por N-metilpropan-1-amina.

- 50 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,91 - 1,11 (m, 6 H) 2,17 - 2,31 (m, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,76 - 7,90 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 358 (M + H)⁺.

Ejemplo 133. N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea

- 55 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la N-etilpropan-1-amina por N-metilpropan-1-amina.

- 60 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,59 - 0,84 (m, 3 H) 0,91 - 1,04 (m, 3 H) 1,27 - 1,50 (m, 2 H) 2,19 - 2,26 (m, 3 H) 3,09 - 3,27 (m, 4 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺.

Ejemplo 134. N-butil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 65 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la N-etilbutan-1-amina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,54 - 1,56 (m, 10 H) 2,16 - 2,26 (m, 3 H) 3,15 - 3,28 (m, 4 H) 7,02 - 7,15

(m, 1 H) 7,75 - 7,95 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 386 (M + H)⁺.

Ejemplo 135. N,N-dibutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 5 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la dibutilamina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,32 - 1,73 (m, 14 H) 2,11 - 2,31 (m, 3 H) 3,08 - 3,26 (m, 4 H) 6,70 - 7,25 (m, 1 H) 7,61 - 7,98 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 414 (M + H)⁺.

Ejemplo 136. 2,5-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la 2,5-dimetilpirrolidina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,87 - 1,21 (m, 6 H) 1,39 - 1,58 (m, 2 H) 1,79 - 2,12 (m, 2 H) 2,16 - 2,29 (m, 3 H) 3,71 - 4,11 (m, 2 H) 6,98 - 7,19 (m, 1 H) 7,62 - 7,92 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 137. 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la 2-metilpiperidina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,99 - 1,11 (m, 3 H) 1,12 - 1,66 (m, 6 H) 2,16 - 2,25 (m, 3 H) 2,67 - 2,87 (m, 1 H) 3,99 - 4,17 (m, 1 H) 4,44 - 4,63 (m, 1 H) 7,05 - 7,16 (m, 1 H) 7,73 - 7,92 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 138. N-(2-metoxietil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 128 sustituyendo la 2-metoxi-N-metiletanamina por N-metilpropan-1-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,18 - 2,28 (m, 3 H) 2,87 - 2,92 (m, 3 H) 3,06 - 3,23 (m, 3 H) 3,34 - 3,49 (m, 4 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 139. N-bencil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

En un vial de 20 ml se añadió una disolución de yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1H-imidazol-3-io (45 mg, 0,09 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml), seguido de la adición de diisopropilamina (21 µl, 0,12 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces a la disolución se añadió N-benciletanamina (14 mg, 0,1 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,5 ml). El vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C 18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,00 (t, 3 H) 2,19 - 2,24 (m, 3 H) 3,22 - 3,36 (m, 2 H) 4,45 - 4,51 (m, 2 H) 7,02 - 7,36 (m, 6 H) 7,66 - 7,78 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 420 (M + H)⁺.

Ejemplo 140. N-bencil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 139 sustituyendo la N-bencilpropan-2-amina por N-benciletanamina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,93 - 1,14 (m, 6 H) 2,09 - 2,29 (m, 3 H) 4,34 - 4,51 (m, 3 H) 7,00 - 7,36 (m, 6 H) 7,54 - 7,76 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 434 (M + H)⁺.

Ejemplo 141. N-bencil-N-butil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 139 sustituyendo la N-bencilbutan-1-amina por N-benciletanamina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,55 - 0,88 (m, 3 H) 0,95 - 1,25 (m, 2 H) 1,23 - 1,55 (m, 2 H) 2,12 - 2,31 (m, 3 H) 3,16 - 3,32 (m, 2 H) 4,43 - 4,55 (m, 2 H) 6,81 - 7,35 (m, 5 H) 7,58 - 7,83 (m, 5 H); EM (ESI) m/z 448 (M + H)⁺.

Ejemplo 142. 4-bencil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 139 sustituyendo la 4-bencilpiperidina por N-benciletanamina.

- 5 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,89 - 1,13 (m, 2 H) 1,40 - 1,84 (m, 2 H) 2,16 - 2,27 (m, 3 H) 2,60 - 2,82 (m, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 2 H) 3,16 - 3,27 (m, 1H) 3,99 - 4,33 (m, 2 H) 6,93 - 7,37 (m, 6 H) 7,66 - 7,89 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 143. N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 10 En un vial de 20 ml se añadió una disolución de yoduro de 3-metil-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-1H-imidazol-3-io (45 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml), seguido de la adición de diisopropiletanamina (22 µl, 0,13 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces a la disolución se añadió propan-2-amina (6 mg, 0,11 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,5 ml). El vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

- 15 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,00 - 1,16 (m, 6 H) 2,16 - 2,24 (m, 3 H) 3,66 - 3,85 (m, 1 H) 6,91 - 7,09 (m, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 344 (M + H)⁺, 342 (M - H)⁻.

Ejemplo 144. N-(sec-butil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 25 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la butan-2-amina por propan-2-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,81 (t, 3 H) 0,98 - 1,09 (m, 3 H) 1,22 - 1,50 (m, 2 H) 2,09 - 2,29 (m, 3 H) 3,33 - 3,72 (m, 1 H) 6,86 - 7,10 (m, 1 H) 7,62 - 8,05 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 358 (M + H)⁺, 356 (M - H)⁻.

- 30 **Ejemplo 145.** N-(1-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la pentan-2-amina por propan-2-amina.

- 35 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 3 H) 0,97 - 1,11 (m, 3 H) 1,10 - 1,50 (m, 4 H) 2,19 - 2,26 (m, 3 H) 3,55 - 3,73 (m, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 1 H) 7,70 - 7,90 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺, 370 (M - H)⁻.

Ejemplo 146. N-(1,1-dimetilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 40 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la 2-metilbutan-2-amina por propan-2-amina.

- 45 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,77 (t, 3 H) 1,15 - 1,24 (m, 6 H) 1,64 (c, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 3 H) 6,90 - 7,08 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺, 370 (M - H)⁻.

Ejemplo 147. N-(1-etilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la pentan-3-amina por propan-2-amina.

- 50 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,81 (t, 6 H) 1,30 - 1,52 (m, 4 H) 2,15 - 2,26 (m, 3 H) 3,29 - 3,54 (m, 1 H) 6,98 - 7,10 (m, 1 H) 7,72 - 7,91 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 372 (M + H)⁺, 370 (M - H)⁻.

Ejemplo 148. N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 55 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la 1-metoxipropan-2-amina por propan-2-amina.

- 60 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,97 - 1,14 (m, 3 H) 2,18 - 2,26 (m, 3 H) 3,17 - 3,22 (m, 1 H) 3,22 - 3,25 (m, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 3,70 - 3,94 (m, 1 H) 6,93 - 7,08 (m, 1 H) 7,68 - 7,92 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 374 (M + H)⁺.

Ejemplo 149. N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

- 65 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la ciclopropanamina por propan-2-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,31 - 0,66 (m, 4 H) 2,18 - 2,25 (m, 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 6,91 - 7,12 (m, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 342 (M + H)⁺, 340 (M - H)⁻.

5 **Ejemplo 150.** N-ciclobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la ciclobutanamina por propan-2-amina.

10 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,48 - 1,69 (m, 2 H) 1,79 - 1,97 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,19 - 2,25 (m, 3 H) 3,91 - 4,20 (m, 1 H) 6,91 - 7,09 (m, 1 H) 7,42 - 7,89 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺, 354 (M - H)⁻.

Ejemplo 151. N-ciclopentil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea

15 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 143 sustituyendo la ciclopentanamina por propan-2-amina.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,28 - 1,92 (m, 8 H) 2,15 - 2,25 (m, 3 H) 3,81 - 4,00 (m, 1 H) 6,86 - 7,11 (m, 1 H) 7,66 - 7,97 (m, 4 H); EM (ESI) m/z 370 (M + H)⁺, 368 (M - H)⁻,

20 **Ejemplo 152.** (3R)-N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

En un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación se añadió (3R)-3-fluoro-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il] pirrolidin-1-carboxamida (43 mg, 0,18 mmol, Ejemplo 36B), seguido de yoduro de cobre (8 mg, 0,04 mmol) y
25 carbonato de cesio (88 mg, 0,27 mmol). Se puso un tapón flojo con septo en el vial y después el vial se puso a vacío durante 30 minutos. La mezcla sólida se purgó con gas nitrógeno un par de veces. Entonces se añadió 2-ciclohexanocarboxilato de etilo (12 mg, 0,07 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (0,4 ml) a la mezcla, seguido de 1,3-dicloro-5-yodobenceno (60 mg, 0,22 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (0,7 ml). El vial se tapó y la mezcla
30 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida de una agitación a 95 ° C durante una noche. Entonces se añadió 1 ml de una disolución concentrada de hidróxido de amonio. La reacción se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C 18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

35 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,17 (m, 2 H) 3,32 - 3,74 (m, 4 H) 4,44 - 4,53 (m, 2 H) 5,10 - 5,39 (m, 1 H) 7,26 - 7,27 (m, 1 H) 7,52 (t, 1 H) 7,72 - 7,75 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 153. (3R)-N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 1-cloro-3-yodo-benceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,93 - 2,18 (m, 2 H) 3,31 - 3,70 (m, 4 H) 4,45 - 4,52 (m, 2 H) 5,10 - 5,38 (m, 1 H) 7,19 - 7,22 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

45 **Ejemplo 154.** (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 4-yodo-1,2-dimetilbenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

50 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,92 - 2,16 (m, 2 H) 2,27 - 2,29 (m, 6 H) 3,28-3,61 (m, 4 H) 4,43 - 4,49 (m, 2 H) 5,10 - 5,35 (m, 1 H) 7,09 - 7,12 (m, 1H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 350 (M + H)⁺.

Ejemplo 155. (3R)-N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 1-yodo-3,5-dimetilbenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

60 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 2,00 - 2,14 (m, 2 H) 2,31 - 2,34 (m, 6 H) 3,32 - 3,66 (m, 4 H) 4,41 - 4,52 (m, 2 H) 5,06 - 5,38 (m, 1 H) 7,01 - 7,04 (m, 1 H) 7,12 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,21 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 350 (M + H)⁺.

Ejemplo 156. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

65 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 1-

cloro-4-yodo-2-metilbenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,91 - 2,15 (m, 2 H) 2,37 - 2,41 (m, 3 H) 3,32 - 3,67 (m, 4H) 4,41 - 4,54 (m, 2H) 5,11 - 5,37 (m, 1H) 7,15 - 7,18 (m, 1H) 7,40 - 7,53 (m, 2 H) 7,55 - 7,59 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 370 (M + H)⁺.

Ejemplo 157. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,90 - 2,16 (m, 2 H) 3,31 - 3,64 (m, 4 H) 4,47 - 4,50 (m, 2 H) 5,12 - 5,35 (m, 1 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H); EM (ESI) m/z 406 (M + H)⁺.

Ejemplo 158. (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 1,2-dicloro-4-yodobenceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,94 - 2,16 (m, 2 H) 3,33 - 3,69 (m, 4 H) 4,45 - 4,51 (m, 2 H) 5,12 - 5,38 (m, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,56 - 7,75 (m, 2 H) 7,92 - 7,97 (m, 1 H); EM (ESI) m/z 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 159. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 152 sustituyendo el 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno por 1,3-dicloro-5-yodobenceno.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 1,97 - 2,18 (m, 2 H) 3,40 - 3,70 (m, 4 H) 4,47 - 4,51 (m, 2 H) 5,09 - 5,40 (m, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,68 - 7,92 (m, 3 H); EM (ESI) m/z 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 160. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 160A. Clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-imina

Se cargó un matraz equipado con un purgador Dean-Stark con 3-tiociano-2-butanona (258 mg, 2,0 mmol; preparado de acuerdo con Gregory, J. T.; Mathes, R.A. J. Am. Chem. Soc. 1952, 1719) y clorhidrato de 4-cloroanilina (326 mg, 2,0 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). La suspensión resultante se aclaró tras el calentamiento inicial a reflujo, después se formó un precipitado. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se lavó con tolueno y acetona enfriada en hielo.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 (d, J = 0,7 Hz, 3 H) 2,25 (d, J = 0,7 Hz, 3 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 9,35 (s a, 1 H); EM (DCI/NH₃) m/z 239 (M + H)⁺.

Ejemplo 160B. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-imina (90 mg, 0,33 mmol, Ejemplo 160A) en acetonitrilo (2,0 ml) que contenía diisopropiletilamina (102 mg, 0,79 mmol) se añadió cloruro de 1-pirrolidin-carbonilo (53 mg, 39 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 18 horas, después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso diluido (5 ml) y agua (2 x 5 ml) y el diclorometano se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna Waters Symmetry C₈ 303100 mm (caudal 40 ml / min, gradiente del 5 - 95 % de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,82 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 3,02 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H); EM (DCI/NH₃) m/z 336 (M + H)⁺.

Ejemplo 161. N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

Ejemplo 161A. Clorhidrato de 4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-imina

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 4-trifluorometilfenilalanilina y 3-tiociano-2-butanona según se describió para el Ejemplo 160A.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 (d, J = 1,0 Hz, 3 H) 2,26 (d, J = 1,0 Hz, 3 H) 7,85 (m, 2 H) 8,07 (m, 2 H) 9,40 (s a, 1 H); EM (DCI/NH₃) m/z 273 (M + H)⁺.

Ejemplo 161B. N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-imina (90 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 160B.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 1,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H) 2,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H) 3,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H) 3,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H) 7,63 (m, 2 H) 7,90 (m, 2 H); EM (DCI/NH₃) *m/z* 370 (M + H)⁺

Ejemplo 162. N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida**Ejemplo 162A.** Clorhidrato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-imina

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 5-amino-2-cloropiridina y 3-tiociano-2-butanona según se describió para el Ejemplo 160A.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 (s a, 3 H) 2,26 (s a, 3 H) 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,18 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H) 9,57 (s a, 1 H); EM (DCI/NH₃) *m/z* 240 (M + H)⁺.

Ejemplo 162B. N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-imina (90 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 160B.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 - 1,77 (m, 4 H) 1,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H) 2,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H) 3,03 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 3,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H) 7,71 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,99 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1 H) 8,49 (dd, *J* = 2,7, 0,7 Hz, 1 H); EM (DCI/NH₃) *m/z* 337 (M + H)⁺.

Ejemplo 163. N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida**Ejemplo 163A.** Clorhidrato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-imina

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 5-amino-2-cloropiridina y 2-tiocianato de propanal según se describió para el Ejemplo 160A. El compuesto del título se usó sin purificación adicional.

EM (DCI/NH₃) *m/z* 226 (M + H)⁺.

Ejemplo 163B. N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-imina (90 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 160B.

RMN-¹H (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,83 - 1,90 (m, 4 H) 2,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 3 H) 3,33 - 3,43 (m, 4 H) 7,06 (c, *J* = 1,4 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H); EM (DCI/NH₃) *m/z* 323 (M + H)⁺.

Ejemplo 164. 4-acetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacina-1-carboxamida

En un vial de 20 ml se combinaron una disolución de yoduro de 3-metil-1-([(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-1*H*-imidazol-3-io (45 mg, 0,09 mmol, Ejemplo 18B) disuelto en acetonitrilo (0,6 ml) y diisopropiletilamina (21 µl, 0,12 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,6 ml). Entonces, a la disolución se añadió 1-(piperacina-1-il) etanona (13 mg, 0,1 mmol) disuelta en acetonitrilo (0,5 ml). El vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se comprobó mediante CL / EM y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO / MeOH 1:1 y se purificó mediante una HPLC en fase inversa (C18, gradiente del 10 - 95 % de acetonitrilo / agua / 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,98 - 2,01 (m, 3 H) 2,22 - 2,26 (m, 3 H) 3,33 - 3,55 (m, 8H) 7,01 - 7,17 (m, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 4 H); EM (ESI) *m/z* 413 (M + H)⁺.

Ejemplo 165. Acetato de {(2Z)-2-(acetilimino)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il} metilo

Se disolvió N-{(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} acetamida (4,51 g, 15,0 mmol, Intermedio A6) en ácido acético (60 ml) y se trató con monoclóruo de yodo 1 M en diclorometano (30 ml) durante tres minutos. Después de aproximadamente 15 minutos se añadió más disolución de monoclóruo de yodo (0,8 ml), y después de otros diez minutos la disolución se concentró parcialmente, y después se concentró dos veces en tolueno. El residuo se trituró con acetato de etilo al 20 % / tolueno y el cloruro de alilo se recogió mediante filtración.

El filtrado se concentró y se redisolvió en ácido acético (20 ml), se trató con acetato de potasio (2,95 g, 30 mmol), se agitó 6 horas a temperatura ambiente y se concentró tres veces en acetato de etilo. El residuo se mezcló con un poco de acetato de etilo y se filtró a través de alúmina básica con un aclarado de metanol al 2 % / acetato de etilo. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre sílice (acetato de etilo / diclorometano / hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 2,08 (3H), 2,17 (3H), 5,10 (2H), 7,16 (1H), 7,69 (2H), 7,80 (2H); EM (ESI) m/z 359 (M + H)⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el uso de, pero no se limitan a, las metodologías químicas descritas en los ejemplos previos:

- Ejemplo 166.** N-[(2Z)-3-(3-metil-1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 167. N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-pentilurea;
Ejemplo 168. N-[(2'Z)-5-cloro-5'-metil-2,3'-bi-1,3-tiazol-2'-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 169. N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 170. N-[(2Z)-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 171. (3R)-N-[(2Z)-3-(2-cloro-1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 172. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 173. N-[(2Z)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 174. N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 175. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 176. N-[(2Z)-3-(5-piridin-2-iltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 177. N-[(2Z)-3-(1-benzofuran-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 178. N-[(2Z)-3-(5-metil-1-benzotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 179. N-[(2Z)-3-tien-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 180. N-[(2Z)-3-(2,2'-bitien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 181. N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 182. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida;
Ejemplo 183. (3R)-N-[(2Z)-3-[5-(aminocarbonil)tien-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 184. N'-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(3-fluorobencil)-N-metilurea;
Ejemplo 185. (3R)-N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 186. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(5,6,8-trifluoro-2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 187. N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
Ejemplo 188. N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
Ejemplo 189. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
Ejemplo 190. N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
Ejemplo 191. N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
Ejemplo 192. N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurea;
Ejemplo 193. N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
Ejemplo 194. N-[(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
Ejemplo 195. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
Ejemplo 196. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida;
Ejemplo 197. N,N-diisopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
Ejemplo 198. N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-fenilurea;
Ejemplo 199. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
Ejemplo 200. N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
Ejemplo 201. N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
Ejemplo 202. N-[(2Z)-3-(6,7-diciano-2-naftil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 203. N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 204. N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
Ejemplo 205. N-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 206. N-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida;
Ejemplo 207. N'-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
Ejemplo 208. N'-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
Ejemplo 209. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]piperidin-1-carboxamida;
Ejemplo 210. N-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 211. N-[(2Z)-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 212. N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida;
Ejemplo 213. (2R,3S)-2-metil-1-[[[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino]carbonil]pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;

- Ejemplo 214.** 2-isopropil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 215.** 2-isobutil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 216.** (3R)-3-(dimetilamino)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 217.** (3S)-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
- Ejemplo 218.** 5-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo;
- Ejemplo 219.** (1S,5R)-3-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de terc-butilo;
- Ejemplo 220.** (3R)-3-metil-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
- Ejemplo 221.** 6-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo;
- Ejemplo 222.** (1S,4S)-5-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo;
- Ejemplo 223.** (3S)-3-amino-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 224.** (2R,3S)-3-amino-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 225.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
- Ejemplo 226.** (3R)-3-amino-3-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 227.** (1R,SR)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxamida;
- Ejemplo 228.** (4aS,7aS)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxamida;
- Ejemplo 229.** (1S,4S)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida;
- Ejemplo 230.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
- Ejemplo 231.** N'-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
- Ejemplo 232.** N'-[(2Z)-3-(3-etoxifenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
- Ejemplo 233.** N'-[(2Z)-3-(3-etoxifenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 234.** N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
- Ejemplo 235.** N-isopropil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 236.** N-butil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 237.** N-isobutil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 238.** N-ciclohexil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 239.** N-etil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 240.** N-ciclohexil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 241.** N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dipropilurea;
- Ejemplo 242.** N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
- Ejemplo 243.** N-butil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
- Ejemplo 244.** N-(sec-butil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
- Ejemplo 245.** N-(ciclopropilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
- Ejemplo 246.** N-(cianometil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 247.** N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 248.** N,N-diisobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 249.** 3-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 250.** 4-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 251.** 2-etil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 252.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-propilpiperidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 253.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acepan-1-carboxamida;
- Ejemplo 254.** N,N-bis(2-etoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 255.** N-etil-N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 256.** N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propil urea;
- Ejemplo 257.** N-isopropil-N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 258.** N,N-bis(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 259.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] morfolin-4-carboxamida;
- Ejemplo 260.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] tiomorfolen-4-carboxamida;
- Ejemplo 261.** N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 262.** N-bencil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 263.** N-(3-clorobencil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 264.** N-(3,5-diclorobencil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;

- Ejemplo 265.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-feniletíl) urea ;
- Ejemplo 266.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-2-iletíl) urea;
- Ejemplo 267.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-3-iletíl) urea;
- Ejemplo 268.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-4-iletíl) urea;
- Ejemplo 269.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(piridin-3-ilmetil) urea;
- Ejemplo 270.** N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 271.** N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 272.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-pirrolidin-1-iletíl) urea;
- Ejemplo 273.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(3-pirrolidin-1-ilpropil) urea;
- Ejemplo 274.** N-[2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 275.** N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 276.** N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 277.** N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 278.** N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2 (3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 279.** N,N-dibencil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 280.** N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(2-feniletíl) urea;
- Ejemplo 281.** N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(2-piridin-2-iletíl) urea;
- Ejemplo 282.** 4-hidroxí-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidín-1-carboxamida;
- Ejemplo 283.** 2,6-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] morfólin-4-carboxamida;
- Ejemplo 284.** 4-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacín-1-carboxamida;
- Ejemplo 285.** 4-etil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacín-1-carboxamida;
- Ejemplo 286.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-fenilpiperacín-1-carboxamida;
- Ejemplo 287.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-piridín-2-ilpiperacín-1-carboxamida;
- Ejemplo 288.** 4-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1,4-diacepan-1-carboxamida;
- Ejemplo 289.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-pirimidín-2-ilpiperacín-1-carboxamida;
- Ejemplo 290.** N-isobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 291.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-pentilurea;
- Ejemplo 292.** N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 293.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-neopentilurea;
- Ejemplo 294.** N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 295.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil] urea;
- Ejemplo 296.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil] urea;
- Ejemplo 297.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(tetrahidrofuran-3-il-metil) urea;
- Ejemplo 298.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-prop-2-inilurea;
- Ejemplo 299.** N-(ciclopropilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 300.** N-(ciclopentilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 301.** N-ciclohexil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3 H)-iliden] urea;
- Ejemplo 302.** N-cicloheptil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 303.** N-1-adamantil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 304.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-fenilurea;
- Ejemplo 305.** N-(2-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 306.** N-(3-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 307.** N-(4-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 308.** N-(3-metoxifenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 309.** N-(3-fluorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 310.** N-(3-clorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 311.** N-(3-bromofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 312.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-[3-(trifluorometil)fenil] urea;
- Ejemplo 313.** N-(3,5-diclorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 314.** N-metil-N-(4-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
- Ejemplo 315.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidín-2-iliden] acetamida;
- Ejemplo 316.** N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(6-morfólin-4-ilpiridín-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidín-1-carboxamida;
- Ejemplo 317.** N-[(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidín-2-iliden] pirrolidín-1-carboxamida;
- Ejemplo 318.** N-[(2Z)-4-hidroxí-5-metilen-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidín-2-iliden] pirrolidín-1-carboxamida;

- Ejemplo 319.** N-[(2Z)-5-metilen-4-(1H-pirazol-1-il)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
- Ejemplo 320.** N-[(2Z)-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 321.** N-[(2Z,5Z)-5-(yodometilen)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
- Ejemplo 322.** N-[(2Z)-5-(cianometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 323.** N-[(2Z)-5-[(etilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 324.** N-[(2Z)-5-[(propilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 325.** N-[(2Z)-5-[(butilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 326.** N-[(2Z)-5-[(terc-butilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 327.** N-[(2Z)-5-[(cianometil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 328.** N-[(2Z)-5-[(dimetilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 329.** N-[(2Z)-5-[[butil(metil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 330.** N-[(2Z)-5-[[1,3-dioxolan-2-ilmetil](metil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 331.** N-[(2Z)-5-[(dietilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 332.** N-[(2Z)-5-(acetidin-1-ilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 333.** N-[(2Z)-5-[[bis(2-metoxietil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 334.** N-[(2Z)-5-[[1-feniletil]amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
- Ejemplo 335.** N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 336.** N-[(2Z)-3-(2-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 337.** N-[(2Z)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 338.** N-[(2Z)-3-(4-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 339.** N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 340.** N-[(2Z)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 341.** N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 342.** N-[(2Z)-3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 343.** N-[(2Z)-3-(2,3-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 344.** N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 345.** N-[(2Z)-3-(2,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 346.** N-[(2Z)-3-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 347.** N-[(2Z)-3-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 348.** N-[(2Z)-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 349.** N-[(2Z)-5-metil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 350.** N-[(2Z)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 351.** N-[(2Z)-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 352.** N-[(2Z)-3-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 353.** N-[(2Z)-3-(4-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 354.** N-[(2Z)-5-metil-3-(3-propionilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 355.** N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 356.** N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 357.** N-[(2Z)-5-metil-3-(4-propilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 358.** N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 359.** N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 360.** N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 361.** N-[(2Z)-5-metil-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 362.** N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 363.** N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 364.** N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 365.** N-[(2Z)-5-metil-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 366.** N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 367.** N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 368.** N-[(2Z)-5-metil-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 369.** N-[(2Z)-5-metil-3-(1-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 370.** N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 371.** N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 372.** N-[(2Z)-5-metil-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 373.** N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 374.** N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 375.** N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 376.** N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 377.** N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 378.** N-[(2Z)-3-(4-acetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 379.** N-[(2Z)-3-(4-propionilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 380.** N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

- Ejemplo 381.** N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 382.** N-[(2Z)-3-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 383.** N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 384.** N-[(2Z)-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 385.** N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 386.** N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 387.** N-[(2Z)-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 388.** N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 389.** N-[(2Z)-3-(4-propilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 390.** N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 391.** N-[(2Z)-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 392.** N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 393.** N-[(2Z)-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 394.** N-[(2Z)-3-(2,3-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 395.** N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 396.** N-[(2Z)-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 397.** N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 398.** N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 399.** N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 400.** N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 401.** N-[(2Z)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 402.** N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 403.** N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 404.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 405.** N-[(2Z)-3-(4-acetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 406.** N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 407.** N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 408.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 409.** N-[(2Z)-3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 410.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 411.** N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 412.** N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 413.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 414.** N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 415.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 416.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-ilidcnc] propanamida;
- Ejemplo 417.** N-[(2Z)-3-(6-metoxi-2-naftil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 418.** N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 419.** N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 420.** N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 421.** N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 422.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 423.** N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 424.** N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 425.** N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 426.** N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 427.** N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 428.** N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 429.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 430.** 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
- Ejemplo 431.** N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 432.** N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
- Ejemplo 433.** N-[(2Z)-3-(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 434.** N-[(2Z)-3-(3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 435.** N-[(2Z)-3-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 436.** N-[(2Z)-3-(3'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 437.** N-[(2Z)-3-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 438.** N-[(2Z)-3-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 439.** N-[(2Z)-3-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 440.** N-[(2Z)-3-(4-tien-3-ilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 441.** N-[(2Z)-3-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 442.** N-[(2Z)-3-(3'-etoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 443.** N-[(2Z)-3-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
- Ejemplo 444.** N-[(2Z)-3-(3',5'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

- Ejemplo 445.** N-[(2Z)-3-(2'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 446. N-[(2Z)-3-(2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 447. N-[(2Z)-3-(2'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 448. N-[(2Z)-3-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 449. N-[(2Z)-3-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 450. N-[(2Z)-3-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 451. N-[(2Z)-3-(4-piridin-3-ilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 452. N-[(2Z)-3-(2',5'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 453. N-[(2Z)-3-(3'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 454. N-[(2Z)-3-(2',3'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 455. N-[(2Z)-3-(2',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 456. N-[(2Z)-3-(4'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 457. N-[(2Z)-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 458. N-[(2Z)-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 459. N-[(2Z)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 460. N-[(2Z)-3-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 461. N-[(2Z)-3-[4'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 462. N-[(2Z)-3-quinoxalin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 463. N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 464. N-[(2Z)-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 465. N-[(2Z)-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 466. N-[(2Z)-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 467. N-[(2Z)-3-(6-fenilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 468. N-[(2Z)-3-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 469. N-[(2Z)-3-(1-benzotien-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 470. N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 471. N-[(2Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 472. N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 473. N-[(2Z)-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 474. N-[(2Z)-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 475. N-[(2Z)-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 476. N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 477. N-[(2Z)-3-(6-etoxi-2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 478. N-[(2Z)-3-pirido[2,3-b]piracin-7-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 479. N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 480. N-[(2Z)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 481. N-[(2Z)-3-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 482. N-[(2Z)-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 483. N-[(2Z)-3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 484. N-[(2Z)-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 485. N-[(2Z)-3-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 486. N-[(2Z)-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 487. N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 488. N-[(2Z)-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 489. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 490. (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 491. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 492. (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
Ejemplo 493. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 494. N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 495. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 496. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 497. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 498. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-fenilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 499. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 500. N-[(2Z)-3-(1-benzotien-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 501. N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 502. N-[(2Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 503. N-[(2Z)-3-(6-cloroquinoxalin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 504. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 505. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 506. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 507. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 508. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
Ejemplo 509. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-pirido[2,3-b]piracin-7-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;

- Ejemplo 510.** N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 511. N-[(2Z)-3-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 512. N-[(2Z)-3-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
Ejemplo 513. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]propanamida;
Ejemplo 514. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]propanamida;
Ejemplo 515. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]propanamida; y
Ejemplo 516. 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]propanamida.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Para determinar la eficacia de los compuestos de fórmula (I) como moduladores alostéricos, los actuales compuestos se evaluaron de acuerdo con diversos ensayos funcionales. Estos incluyen (i) ovocitos de *Xenopus* a los que se les inyectó ARN o ADN del NNR $\alpha 7$ y una evaluación de los efectos del compuesto sobre las respuestas actuales provocadas por la acetilcolina u otro agonista (ii) células IMR-32 que expresan los NNRs $\alpha 7$ endógenos y medición del flujo de Ca^{2+} o de los cambios en el potencial de membrana mediante la utilización de ensayos basados en un lector de placas por imagen de fluorescencia (FLIPR) y (iii) medición de la actividad de la fosfo-ERK mediante el uso de ensayos de inmunotransferencia western. Estos ensayos permiten la evaluación de los moduladores alostéricos mediante el uso de ovocitos de *Xenopus*, células o líneas celulares que expresan los NNRs $\alpha 7$ endógenos o recombinantes.

(i) Pinzamiento de voltaje de dos electrodos en ovocitos de *Xenopus laevis*.

Se prepararon ovocitos de *X. laevis* para experimentos electrofisiológicos según se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Briggs, C. A., McKenna, D. G. y Piattina-kaplan, M., Human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholin receptor responses to novel ligands, *Neuropharmacology*, 1995, 34: 583 - 590; Briggs, C. A., y McKenna, D. G., Activation and inhibition of the human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholin receptor by agonists, *Neuropharmacology*, 1998, 37: 1095 - 1102). Resumiendo, se extrajeron entre tres y cuatro lóbulos de ovarios de ranas hembras adultas de *X. laevis* y se desfolicularon después de un tratamiento con colagenasa de tipo 1A (2 mg/ml; Sigma) preparada en una disolución de Barth baja en Ca^{2+} (NaCl 90 mM, KCl 1,0 mM, NaNO_3 0,66 mM, NaHCO_3 2,4 mM, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 2,5 mM, MgCl_2 0,82 mM y una disolución al 0,5 % (v/v) de penicilina - estreptomina, pH = 7,55, Sigma) durante desde aproximadamente 1,5 horas hasta aproximadamente 2 horas a aproximadamente 18 °C con agitación constante para obtener ovocitos aislados. Los ovocitos se inyectaron con desde aproximadamente 4 ng hasta aproximadamente 6 ng de ARNc del NNR $\alpha 7$ humano, se mantuvieron a aproximadamente 18 °C en una estufa de incubación en disolución unificada de Barth modificada (NaCl 90 mM, KCl 1,0 mM, NaNO_3 0,66 mM, NaHCO_3 2,4 mM, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 2,5 mM, CaCl_2 0,74 mM, MgCl_2 0,82 mM y una disolución al 0,5 % (v/v) de penicilina - estreptomina, pH 7,55) y se usaron aproximadamente entre 2 y 7 días después de la inyección. Las respuestas se midieron mediante un pinzamiento de voltaje de dos electrodos mediante el uso de una estación de ensayo electrofisiológica de ovocitos en paralelo (Abbott, Abbott Park, IL) (véase, por ejemplo, Trumbull, J. D., Maslana, E. S., McKenna, D. G., Nemcek, T. A., Niforatos, W., Pan, J. Y., Parihar, A. S., Shieh, C. C., Wilkins, J. A., Briggs, C. A., y Bertrand, D., High throughput electrophysiology using a fully automated, multiplexed recording system, *Receptors Channels*, 2003, 9: 19 - 28). Durante los registros los ovocitos estaban sumergidos en una disolución de en Ba^{2+} -OR2 (NaCl 90 mM, KCl 2,5 mM, BaCl_2 2,5 mM, MgCl_2 1,0 mM, HEPES 5,0 mM y atropina 0,0005 mM, pH 7,4) para evitar la activación de las corrientes dependientes de Ca^{2+} , y se mantuvieron a -60 mV a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). Los compuestos de ensayo fueron administrados durante -60 segundos después de la aplicación del agonista, y subsiguientemente en presencia de ACh 0,1 mM. Los datos fueron expresados como el porcentaje de potenciación con respecto a la respuesta a la ACh 0,1 mM sola. La **Figura 1A** muestra la relación entre la concentración en la respuesta para el Ejemplo 18 en la potenciación de las corrientes de $\alpha 7$ provocadas por la ACh 0,1 mM en ovocitos. En este gráfico, el valor de la CE_{50} es de 4 μM y el grado de potenciación es del 300 %.

(ii) Ensayos ultrarrápidos del flujo de calcio mediante el uso de células que expresan los NNRs $\alpha 7$ endógenos

Dado que los moduladores alostéricos afectan a la cinética de la función del canal, y por lo tanto afectan a la dinámica del calcio, se ha demostrado que los nuevos moduladores pueden ser identificados cuando se realizan los ensayos en presencia de un agonista selectivo, y por el contrario, los nuevos agonistas pueden ser identificados cuando se criban o ensayan en presencia de un modulador alostérico. Como tales, los PAMs y los agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina pueden ser identificados mediante el uso de células IMR-32 que expresan de forma endógena varios receptores nicotínicos, incluyendo los NNRs $\alpha 7$. Se contempla que dicho ensayo pueda ser utilizado con varias líneas celulares que habitualmente no permiten el cribado de un compuesto nicotínico $\alpha 7$. Consecuentemente, los compuestos moduladores alostéricos descritos en este documento pueden ser identificados mediante el uso de un ensayo funcional ultrarrápido basado en fluorescencia mediante el uso de líneas celulares tales como neuroblastoma IMR-32 o neuronas primarias disociadas. Aunque se sabe que algunos tipos celulares, tales como neuroblastoma IMR-32 y neuronas, contienen varias subunidades del receptor nicotínico, los agonistas selectivos de $\alpha 7$ estimularán selectivamente en el presente ensayo únicamente las respuestas al calcio en presencia de PAMs. Puede usarse cualquier agonista selectivo de $\alpha 7$. Pueden usarse agonistas selectivos de $\alpha 7$ de un amplio

intervalo de tipos estructurales, tales como los descritos en la bibliografía, incluyendo PNU-282987, SSR180711A y AR-R17779 y otros descritos en solicitudes de patente previas, tales como 2-metil-5-(6-fenil-piridacin-3-il)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol (véase, por ejemplo, el documento US 20050065178), 5-[6-(5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridacin-3-il]-1*H*-indol (véase, por ejemplo, el documento US 20050065178), 3-[6-(1*H*-indol-5-il)-piradacin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (véase, por ejemplo, el documento US 2005/0137204 y el documento US 2005/0245531) y 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/029053).

Las células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) se hicieron crecer hasta confluencia en matraces de cultivo tisular de 162 cm² en medio esencial mínimo complementado con FBS al 10 % y piruvato de sodio 1 mM, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales y un 1 % de antibiótico-antimicótico. Las células se disociaron después mediante el uso de tampón de disociación celular, y se colocaron en placas 40 µl de 3,5 x 10⁵ células/ml de la suspensión celular (aproximadamente 15.000 células/pocillo) en placas negras con fondo transparente y se mantuvieron durante 48 horas en una estufa de incubación de cultivos tisulares a 37 °C en una atmósfera de un 5 % de CO₂:95 % de aire. En este ensayo también pueden usarse otras líneas celulares clónicas o neuronas corticales primarias disociadas que expresen los receptores nicotínicos α7 endógenos. El flujo de calcio se midió mediante el uso de un kit de ensayo de calcio-3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) o fluo-4. Se prepara una disolución madre de colorante disolviendo cada vial suministrado por el proveedor en disolución tampón salina equilibrada de Hank (HBSS) que contenía HEPES 20 mM. La disolución madre se diluyó a 1:20 mediante el uso del mismo tampón antes de su uso. Después de eliminar el medio de crecimiento, se cargaron las células con 45 µl del colorante y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas. Las mediciones de fluorescencia se leyeron simultáneamente en todos los pocillos mediante un lector de placas por imagen fluorométrica (FLIPR) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La fluorescencia de la línea de base se midió durante los primeros 10 segundos en los que se añadieron unas concentraciones 5x de los moduladores / compuestos de ensayo a la placa de pocillos y se incubaron durante tres minutos. Se capturó la intensidad de la fluorescencia cada segundo durante el primer 1 minuto, seguido de cada 5 segundos durante 2 minutos adicionales. Este procedimiento fue seguido por 20 µl de 4x de concentración de agonista, y las lecturas se tomaron durante un periodo de tres minutos, como se ha descrito anteriormente. Los datos fueron normalizados a las respuestas masivas y representados en función de la concentración. La dependencia de la concentración de los cambios en la respuesta de fluorescencia se ajustó mediante un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obtener los valores de la CE₅₀. Ni el agonista solo ni el modulador solo provocaron respuestas. Sin embargo, en presencia de un modulador alostérico, el agonista desencadenó un aumento dependiente de la concentración en la respuesta al calcio y, asimismo, en presencia de un agonista selectivo de α7, se revelaron respuestas al modulador. El agonista selectivo de α7, la metilicaconitina (MLA), anula la respuesta, demostrando que los efectos están mediados a través del receptor α7.

Los PAMs fueron identificados mediante la medición de los cambios en la fluorescencia al calcio intracelular en un lector de placas fluorométrico en presencia de agonistas selectivos del NNR α7 mediante el uso de células que expresan de forma natural los NNRs α7. Un compuesto con actividad PAM (Ejemplo 18) provocó una respuesta fluorescente al calcio en células de la línea celular de neuroblastoma IMR-32, una línea celular que expresa los NNRs α7 endógenos, cuando el ensayo se realiza en presencia de un agonista de NNR α7. Ni el agonista solo ni el modulador solo provocaron una respuesta al calcio. Sin embargo, cuando se aplicaron conjuntamente el agonista y el modulador, se desencadenaron las respuestas al calcio. En el ejemplo anterior se usó como agonista 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/029053) a 10 µM en presencia de concentraciones variables del ejemplo 18). En la **Figura 1B**, el eje Y es el cambio normalizado en la fluorescencia, y el eje X representa concentraciones crecientes del modulador. En este ejemplo, el valor de la CE₅₀ es de 3,4 µM, y se alcanzaron los efectos máximos (110 % en este ejemplo). El valor de la CE₅₀ de los compuestos PAM según se determina en este ensayo puede variar típicamente desde 10 nM hasta 30 µM. Otros agonistas α7, incluyendo 2-metil-5-(6-fenil-piridacin-3-il)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol (publicado en el documento US 20050065178), 5-[6-(5-metil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridacin-3-il]-1*H*-indol (publicado en el documento US 20050065178), varios derivados de la quinuclidina (véase, por ejemplo, el documento US 2005/0137204 y el documento US 2005/0245531) y PNU-282987 (véase, por ejemplo, Hajós, M., Hurst, R. S., Hoffmann, W. E., Krause, M., Wall, T. M., Higdon, N. R. y Groppi, V. E., The Selective α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide Hydrochloride] Enhances GABAergic Synaptic Activity in Brain Slices and Restores Auditory Gating Deficits in Anesthetized Rats, J Pharmacol. Exp Ther., 2005, 312: 1213 - 22) también son adecuados para el ensayo. De forma análoga, también pueden utilizarse neuronas primarias y otras líneas celulares crónicas que expresen los NNRs α7 de forma natural. Otras mediciones de la fluorescencia, tales como aquellas que monitorizan los cambios en el potencial de membrana, también son adecuadas para el ensayo.

(iii) Ensayos ultrarrápidos de fosforilación de la ERK mediante el uso de células que expresan los NNRs α7 endógenos

Se cultivaron células de feocromocitoma de rata (PC-12) (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvieron en medio F-12K complementado con suero equino al 15 %, suero bovino fetal al 2,5 % y L-glutamina 2 mM en placas recubiertas con

poli-D lisina a 37 °C y un 5 % de CO₂. Las células se colocaron en una placa el fondo transparente de paredes negras el 96 pocillos Biocoat™ recubiertas plates con poli-D-lisina (BD Biosciences, Bedford, MA) y se hicieron crecer durante 2 - 3 días. A continuación, el medio de cultivo se sustituye con medio exento de suero para privar a las células durante una noche. El día del ensayo se eliminó el medio celular y las células (confluentes al 60 - 80 %) se trataron con agonista y/o modulador en disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS) (con Ca²⁺, Mg²⁺, y 1 mg/ml de D-glucosa), según se indica en la sección de resultados.

Se tratan células PC-12 durante 10 minutos a 37 °C con los compuestos PAM de ensayo y después se exponen a un agonista selectivo de $\alpha 7$ durante 5 minutos a 37 °C en un volumen final de 100 μ l/pocillo, salvo que se indique de otro modo. Después del tratamiento, el medio se desechó y las células adherentes se fijaron inmediatamente en presencia de 150 μ l/pocillo de disolución salina tamponada con formaldehído / fosfato al 3,7 % durante 30 - 60 minutos a temperatura ambiente. Después las células se lavaron (4 veces / 5 minutos) y se permeabilizaron con 200 μ l/pocillo de Triton X-100/PBS al 0,1 %. Las células permeabilizadas se bloquearon mediante el uso del tampón de bloqueo Odyssey (100 μ l/pocillo) y las placas se sacudieron durante una noche a 4 °C. Se diluyeron anticuerpos anti-ERK total (de conejo) y anti-fosfo ERK (de ratón) a 1/1.000 y 1/500, respectivamente, en tampón de bloqueo Odyssey y se añadieron conjuntamente a 50 μ l/pocillo durante 2 - 3 horas a temperatura ambiente. Se adquirieron anti-ERK1/2 policlonal de conejo y anti-fosfo-ERK 1/2 monoclonal de ratón en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Las placas se lavaron 4 veces con Tween 20 al 0,1 % / PBS (200 μ l/pocillo), y se incubaron con anticuerpos secundarios (dilución de 1/1.000) en tampón de bloqueo complementado con Tween al 0,2 % durante 1 hora. Se añadieron anticuerpos anti-conejo de cabra marcados con Alexa Fluor 680 para reconocer el marcaje total de la ERK (color rojo) y se añadieron anticuerpos anti-ratón de burro marcados con IRDye800 para reconocer el marcaje total de la fosfo-ERK (color verde). Los anticuerpos de cabra anti-ratón marcados con Alexa Fluor 680 se obtuvieron en Molecular Probes (Eugene, OR). Los anticuerpos de burro anti-ratón marcados con IRDye 800CW se adquirieron en Rockland (Gilbertsville, PA). Las placas se lavaron 4 veces con Tween al 0,2 % y SDS / PBS al 0,01 % y se escanearon mediante el uso del escáner de infrarrojos Odyssey. Se cuantificaron las intensidades de los pocillos y las señales de la fosfo-ERK se normalizaron con respecto a las señales de la ERK total mediante el programa informático de Odyssey. El análisis de los datos se realizó mediante el uso de GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA).

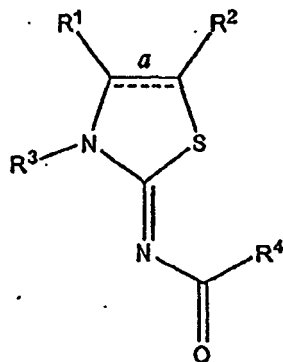
Los PAMs pueden ser identificados mediante la medición de los cambios en la fosforilación de la ERK (cinasa del receptor extracelular) mediante un análisis western dentro de la célula. La **Figura 1C** representa una relación entre la concentración en la respuesta, en la que el eje Y es el cambio normalizado en la proporción entre la fosfo-ERK1/2 y la ERK total, y el eje X representa concentraciones crecientes del modulador alostérico. Los compuestos con actividad de modulador alostérico, tales como el Ejemplo 18, provocan un aumento dependiente de la concentración en la fosforilación de la ERK. Para obtener los datos de la Figura 1C, se usó el agonista de NNR $\alpha 7$ PNU-282987 (véase, por ejemplo, Hajos y col. J Pharmacol. Exp Ther. 2005; 312: 1213 - 22) como el agonista selectivo de $\alpha 7$. El valor de la CE₅₀ del Ejemplo 18 es de 1,4 μ M y se consiguió una eficacia máxima del 111 % (comparada con un modulador de referencia PNU-120596). Los valores típicos de la CE₅₀ en este ensayo varían entre aproximadamente 10 nM y aproximadamente 30 μ M. Otros agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ incluyen 2-metil-5-(6-fenil-piridacín-3-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol, 5-[6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2il)-piridacín-3-il]-1H-indol (publicado en el documento US 20050065178), varios derivados de la quinuclidina (véase, por ejemplo, el documento US 2005/0137204 y el documento US 2005/0245531) y 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano y los análogos relacionados (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/029053) también son adecuados para el ensayo.

Los actuales compuestos son PAMs del receptor NNR $\alpha 7$ que pueden mejorar los efectos del neurotransmisor natural, la acetilcolina, o de un agonista administrado exógenamente. Aunque no esté limitado por ninguna teoría, los PAMs generalmente amplifican las respuestas al agonista (acetilcolina) mediante (i) la atenuación de la desensibilización del receptor, de forma que el receptor permanece abierto durante más tiempo, y/o (ii) mediante la amplificación directamente de la eficacia de la ACh aumentando la activación máxima del receptor. En cualquier caso, dichos compuestos típicamente potencian la transmisión endógena de la acetilcolina, y pueden hacerlo de una forma restringida temporal y espacialmente, dado que estos efectos estarán localizados en las regiones en las que se expresen los receptores $\alpha 7$. Los compuestos moduladores alostéricos pueden modular la función de los NNRs $\alpha 7$ mejorando la función del canal iónico medida mediante las respuestas al calcio o la fosforilación de la ERK descritos en este documento, u otras metodologías tales como estudios del potencial de la corriente de membrana. Los compuestos preferidos son aquellos que se comportan como PAMs en estos ensayos entre un intervalo de concentración de desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 30 μ M. La modulación alostérica del receptor $\alpha 7$ puede desencadenar procesos de señalización claves que son importantes para efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción génica y la modificación de enfermedades. Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) a un mamífero proporciona un procedimiento para modular selectivamente los efectos de los NNRs $\alpha 7$.

Se entiende que la anterior descripción detallada y ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones del ámbito de la invención, que está definida únicamente por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

donde

R^1 es hidrógeno, metilo, fenilo, pirazolilo o hidroxilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $=CH_2$ o $=CHR^c$ donde el grupo alquilo y el grupo alqueno están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, arilo, arilalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, nitro y R^dR^eN- , donde un grupo representado por R^2 puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcoxi;

R^c es alquilo o halo;

R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

R^3 es $-G^1-L-G^2$;

G^1 es arilo o heteroarilo;

G^2 es arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclo;

L es un enlace, O, alqueno, o $-O-$ alqueno;

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o NR^5R^6 ; donde, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, (NRiRj) alquilo, alqueno, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo; y

a es un enlace simple o un enlace doble;

con la condición de que cuando R^1 es hidroxilo o cuando R^2 es un radical unido al anillo de tiazol a través de un doble enlace exocíclico, entonces a es un enlace simple; y

con la condición de que cuando a es un doble enlace, R^1 es hidrógeno, R^2 es metilo, R^3 es fenilo sustituido con 3-haloalquilo, 3-halo, 3-haloalcoxi, 2,5-dihalo, 2,3-dihalo, 3,4-dihalo o 3,5-dihalo, entonces R^4 es heterociclo;

o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno o metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno o alquilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, heteroarilo, hidroxilo o R^dR^eN- .

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es heterociclo, o donde R^4 es alquilo, cicloalquilo o $-NR^5R^6$.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;

- N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurea;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 5 N,N-dietil-N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] ciclobutanocarboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N,N-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 10 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2R)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2S)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-N-metil-N-prop-2-inilurea;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-N-(3-fluorobencil)-N-metilurea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden]acetidin-1-carboxamida;
 -N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilisotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 25 N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[5-(trifluorometil)tien-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 30 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,4,4 tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5,6-difluoro-2-naftil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 35 N-[(2Z)-5-metil-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 45 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 50 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 55 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 60 N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

- N-[(2Z)-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 5 N-[(2Z)-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 10 N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 15 N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 20 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 25 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-ciano-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 30 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 45 N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] indolin-1-carboxamida;
 N-etil-N-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 50 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenol-N-propilurea;
 N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-prop-2-inilurea;
 N,N-dietyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 55 N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-butyl-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dibutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 2,5-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 60 N-(2-metoxietil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-butyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 4-bencil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 65 N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(sec-butyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;

- N-(1-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1,1-dimetilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1-etilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 5 N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclopentil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 10 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 15 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 4-acetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacin-1-carboxamida;
 acetato de [(2Z)-2-(acetilimino)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il] etilo;
 N-[(2Z)-3-(3-metil-1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-pentilurea;
 25 N-[(2Z)-5-cloro-5'-metil-2,3'-bi-1,3-tiazol-2'-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(2-cloro-1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[1,2,4]tiazol[1,5-a]piridin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 30 N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(5-piridin-2-iltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(1-benzofuran-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-metil-1-benzotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 N-[(2Z)-3-tien-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,2'-bitien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-[5-(aminocarbonil)tien-2-il]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 40 N'-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(3-fluorobencil)-N-metilurea;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(5,6,8-trifluoro-2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 45 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
 N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurea;
 N'-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 50 N-[(2Z)-5-metilen-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N,N-diisopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-fenilurea;
 55 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metilen-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
 N-[(2Z)-3-(6,7-diciano-2-naftil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 60 N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-diisopropilurea;
 N-[(2Z)-3-[4-(cianometilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N'-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 65 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(cianometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;

- N-[(2Z)-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1H-imidazol-1-carboxamida
 (2R,3S)-2-metil-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)pirrolidin-3-
 5 ilcarbamato de terc-butilo;
 2-isopropil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2-isobutil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-(dimetilamino)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3S)-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de
 terc-butilo;
 10 5-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
 2(1H)-carboxilato de terc-butilo;
 (1S,5R)-3-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-3,6-
 diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de terc-butilo;
 (3R)-3-metil-1-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)pirrolidin-3-
 15 ilcarbamato de terc-butilo;
 6-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-
 1-carboxilato de terc-butilo;
 (1S,4S)-5-({[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-2,5-
 diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo;
 20 (3S)-3-amino-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2R,3S)-3-amino-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-
 carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxamida;
 (3R)-3-amino-3-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 (1R,5R)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-
 carboxamida;
 (4aS,7aS)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-
 carboxamida;
 (1S,4S)-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 30 carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N dimetilurea;
 N'-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N'-[(2Z)-3-(3-etoxifenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(3-etoxifenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-isopropil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-butil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-isobutil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclohexil-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 40 N-etil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclohexil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dipropilurea;
 N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-ilidino]-N-propilurea;
 N-butil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 45 N-(sec-butil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-(ciclopropilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-(cianometil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-diisobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 50 3-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 4-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 2-etil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-propilpiperidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acepan-1-carboxamida;
 55 N,N-bis(2-etoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-etil-N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-isopropil-N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-bis(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 60 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] morfolin-4-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] tiomorfolin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(3-clorobencil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 65 N-(3,5-diclorobencil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-feniletil) urea;

N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-2-iletel) urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-3-iletel) urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-piridin-4-iletel) urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(piridin-3-ilmetil) urea;
 5 N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(2-pirrolidin-1-iletel) urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(3-pirrolidin-1-ilpropil) urea;
 N-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 10 N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dibencil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 15 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(2-feniletel) urea;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-(2-piridin-2-iletel) urea;
 4-hidroxi-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 2,6-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] morfolin-4-carboxamida;
 4-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacin-1-carboxamida;
 20 4-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperacin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-fenilpiperacin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3R)-iliden]-4-piridin-2-ilpiperacin-1-carboxamida;
 4-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1,4-diacepán-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-pirimidin-2-ilpiperacin-1-carboxamida;
 25 N-isobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-pentilurea;
 N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-neopentilurea;
 N-(2-metoxietil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 30 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)ylidene]-N'-(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-(tetrahidrofuran-3-ilmetil) urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-prop-2-inil urea;
 N-(ciclopropilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3R)-iliden] urea;
 35 N-(ciclopentilmetil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclohexil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-cicloheptil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-1-adamantil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-fenilurea;
 40 N-(2-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(3-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(4-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(3-metoxifenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(3-fluorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 45 N-(3-clorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(3-bromofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N'-[3-(trifluorometil)fenil] urea;
 N-(3,5-diclorofenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N-(4-metilfenil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 50 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-4-hidroxi-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-4-(1H-pirazol-1-il)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 55 N-[(2Z)-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z,5Z)-5-(yodometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazolidin-2-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-(cianometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(etilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(propilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 60 N-[(2Z)-5-[(butilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(terc-butilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(cianometil)amino]etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(dimetilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(butilamino)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 65 N-[(2Z)-5-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(metil)amino]etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;

N-[(2Z)-5-[(dietilamino)metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-(acetidin-1-ilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[[bis(2-metoxietil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 N-[(2Z)-5-[(1-feniletil)amino]metil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetamida;
 5 N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 10 N-[(2Z)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,3-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 N-[(2Z)-3-(2,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(2,3-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-aminofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-metil-4-propilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 30 N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 N-[(2Z)-5-metil-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(1-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 45 N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-acetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-propionilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 50 N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-acetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 55 N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-propilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 60 N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,3-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

- N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 5 N-[(2Z)-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-acetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 10 N-[(2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 15 N-[(2Z)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 20 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-metoxi-2-naftil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(2,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 25 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(3-isopropoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 30 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 35 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 N-[(2Z)-3-(3'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-tien-3-ilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 45 N-[(2Z)-3-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3'-etoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3',5'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 50 N-[(2Z)-3-(2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 55 N-[(2Z)-3-(4-piridin-3-ilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2',5'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2',3'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 60 N-[(2Z)-3-(4'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N-[(2Z)-3-[4'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-quinoxalin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

- N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 5 N-[(2Z)-3-(6-fenilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(1-benzotien-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 10 N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 N-[(2Z)-3-(6-etoxi-2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-pirido[2,3-b]piracin-7-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 30 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-6-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-piracin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-quinoxalin-2-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 35 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-fenilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 -2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(1-benzotien-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 40 N-[(2Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-cloroquinoxalin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 45 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiridacin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-pirido[2,3-b]piracin-7-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-ciclohexilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 50 N-[(2Z)-3-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-feniltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(6-metilpiracin-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida; y
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-metilpirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;

o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 60 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea; N-(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N-[(2Z)-3-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N,N-dietil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;

N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-3,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dietilurea;
 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-metil-N-fenilurea;
 5 N'-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N'-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N,N-dimetilurea;
 10 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] ciclobutanocarboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N,N-dimetil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (2R)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 15 (2S)-2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 -N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] acetidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilisotiazol-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(3-fluorobencil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-cianotien-2-il)-3-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-[5-(trifluorometil)tien-2-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 30 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5,6-difluoro-2-naftil)-5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 35 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-hidroxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 40 N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 45 N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(benciloxi)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 50 N-[(2Z)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-bencilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 55 N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; N-[(2Z)-3-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 60 N-[(2Z)-3-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 65 N-[(2Z)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

N-[(2Z)-3-(3,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 5 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 10 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 2,2-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] propanamida;
 N-[(2Z)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 15 N-[(2Z)-3-(6-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 N-[(2Z)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2,2-dimetilpropanamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-ciano-3-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 20 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-fenoxifenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 25 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(4-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 30 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-5-metil-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(5-bromotien-2-il)-3-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-[(2Z)-3-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 (3R)-N-[(2Z)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;
 35 (3R)-N-[(2Z)-3-(1-benzotien-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-fluoropirrolidin-1-carboxanmda;
 N-[(2Z)-3-(2-naftil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(5-clorotien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] indolin-1-carboxamida;
 N-etil-N-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 40 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-prop-2-inilurea;
 N,N-dietil-N'-[(2Z)-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 45 N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-propilurea;
 N-butil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N,N-dibutyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 2,5-dimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 2-metil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 50 N-(2-metoxietil)-N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-etil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-isopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-bencil-N-butyl-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 4-bencil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] piperidin-1-carboxamida;
 55 N-isopropil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(sec-butyl)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1-metilbutil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1,1-dimetilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-(1-etilpropil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 60 N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-[(2Z)-5-metil-3-[8-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclopropil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclobutil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-ciclopentil-N-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] urea;
 N-[(2Z)-3-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida,
 65 N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

N-[(2Z)-3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(metil-1-benzotien-5-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-metil-N'-[(2Z)-5-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-N-pentilurea;
 N-E(2'Z)-5-cloro-5'-metil-2,3'-bi-1,3-tiazol-2'-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;
 N-[(2Z)-3-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida; y
 N-[(2Z)-3-(5-metiltien-2-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden] pirrolidin-1-carboxamida;

o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable de los mismos como en la reivindicación 1, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno o de una afección modulada por los receptores nicotínicos $\alpha 7$ de acetilcolina en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, o de dicha sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

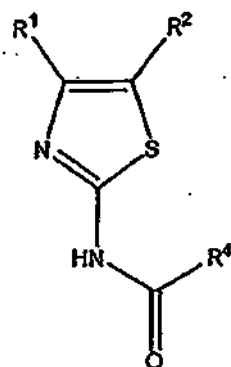
9. El compuesto de fórmula (I) o la sal, el éster o la amida farmacéuticamente aceptable de los mismos de la reivindicación 8, donde el trastorno o la afección se elige de entre el grupo que consiste en trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con el síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, disminución en la función del CNS asociada con una lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor postquirúrgico, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, abandono del tabaquismo, esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia y depresión.

10. El compuesto de fórmula (I) o la sal, el éster o la amida farmacéuticamente aceptable de los mismos de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente la administración del compuesto de fórmula (I) o de una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un antipsicótico atípico o un agonista nicotínico.

11. Los compuestos de fórmula (I) como en la reivindicación 1 para su uso en la valoración o el diagnóstico de afecciones o trastornos relacionados con la actividad de un NNR $\alpha 7$ permitiendo que formas marcadas isotópicamente de dichos compuestos de fórmula (I) como en la reivindicación 1 interactúen con células que expresan los NNRs $\alpha 7$ endógenos o con células que expresan los NNRs $\alpha 7$ recombinantes, y medir los efectos de dichas formas marcadas isotópicamente de los compuestos sobre dichas células.

12. Un procedimiento para la identificación de un agonista del NNR $\alpha 7$ que comprende permitir que un compuesto de fórmula (I) como en la reivindicación 1 interactúe con células o con líneas celulares que expresan endógenamente los NNRs $\alpha 7$ o con células que expresan los NNRs $\alpha 7$ recombinantes en un medio fluorescente, y medir los cambios en dicha fluorescencia.

13. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 que comprende el acoplamiento de un haluro de arilo o de un haluro de heteroarilo con una N-1,3-tiazol-2-ilamida de fórmula (II)



Fórmula (II),

donde,

R¹ es hidrógeno, metilo, fenilo, pirazolilo o hidroxilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alquenilo, donde el grupo alquilo y el grupo alquenilo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3

sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterociclo, hidroxinitro, y $R^d R^e N$ -, donde un grupo representado por R^2 puede estar adicionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos elegidos de entre halo y alcoxi;

R^c es alquilo o halo;

R^d y R^e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo; y

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o $-NR^5 R^6$; donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, $(NR^i R^j)$ alquilo, alquinilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.

14. El proceso como en la reivindicación 13, que comprende adicionalmente la adición de una base, de un aditivo adicional y de un sistema catalizador de cobre - ligando en un recipiente de reacción precintado, o donde el haluro es bromuro o yoduro.

15. El proceso como en la reivindicación 14 donde la base es carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o carbonato de tetraetilamonio, y el aditivo opcional es bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de litio, o donde el sistema catalizador de cobre - ligando se elige de entre el grupo que consiste en cobre (I) complejo de benceno y trifluometanosulfonato 5-cloro-1,10-fenantrolina, 2-tiofencarboxilato de cobre (I), yoduro de cobre (I), polvo de cobre (con un éter de corona), óxido de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), acetato de cobre (I), óxido de cobre (II); y el ligando opcional se elige de entre 5-cloro-1,10-fenantrolina, (S)-(-)-1,1'-bi(2-naftol), 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, ácido pipicolínico, prolina, colidina, N,N'-dimetiletildiamina, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, trans-ciclohexano-1,2-diamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-fenantrolina, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, benzotriazol, N,N-dietilsalicilamida, 1-((1-bencilpirrolidin-2-il)metil)-2-metil-1H-imidazol, 9-azajulolidina, oxalil hidrazida, histidina, quinolin-8-ol, 2-aminopirimidina-4,6-diol, 1-trimetilsililsulfanil-2-dimetilamino)metil-3-tri-metilsililbenceno, 1,2-dihidrobenceno, metilenglicol, fenantren-9,10-diona, 2,5-hexanodiona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 2-isobutirilciclohexanona, pirrolidin-2-fosfonato de difenilo, 2-(difenilfosfinil)-benzaldoxima y N,N-dibencildinafto[2,1-d:1'2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-amina.

16. El proceso como en la reivindicación 13 donde el proceso comprende adicionalmente la evacuación al menos una vez del recipiente y el rellenado con nitrógeno; la adición de 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, butironitrilo, 1,4-dioxano, xileno o tolueno; y el calentamiento de la mezcla de reacción a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 140 °C en la oscuridad durante entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 24 horas.

Figura 1A

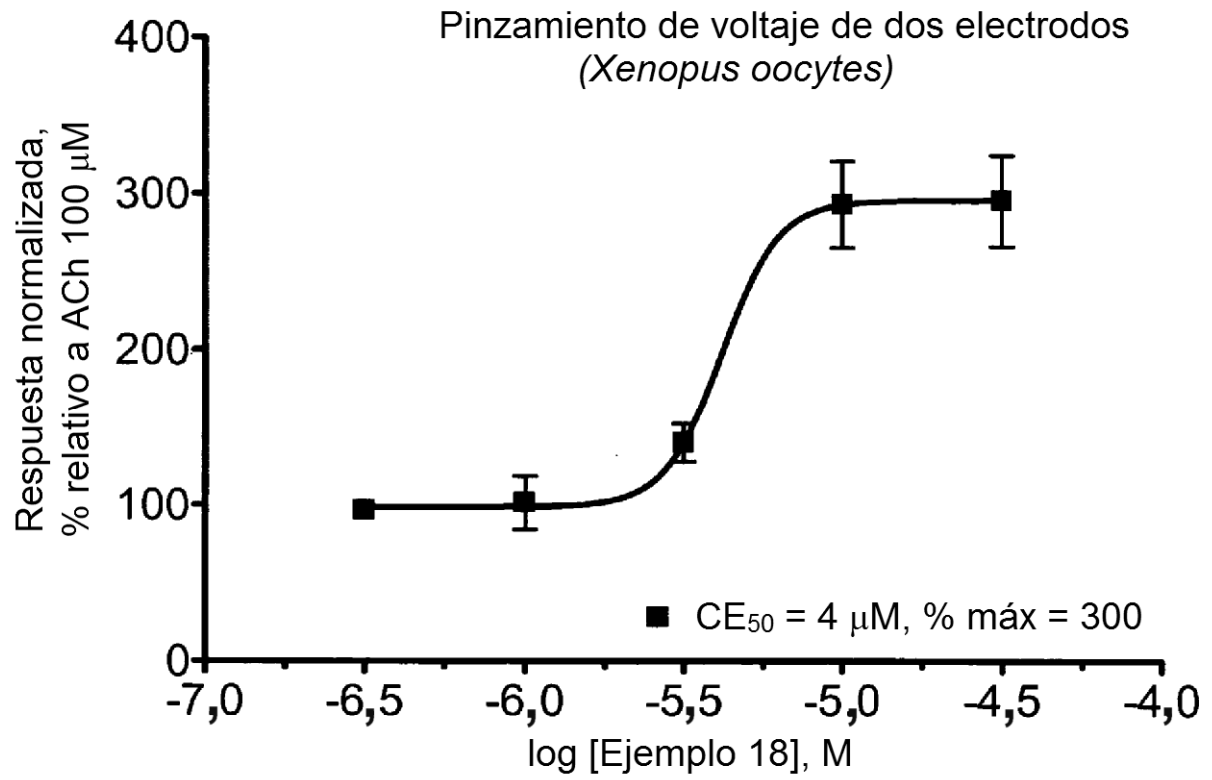


Figura 1B

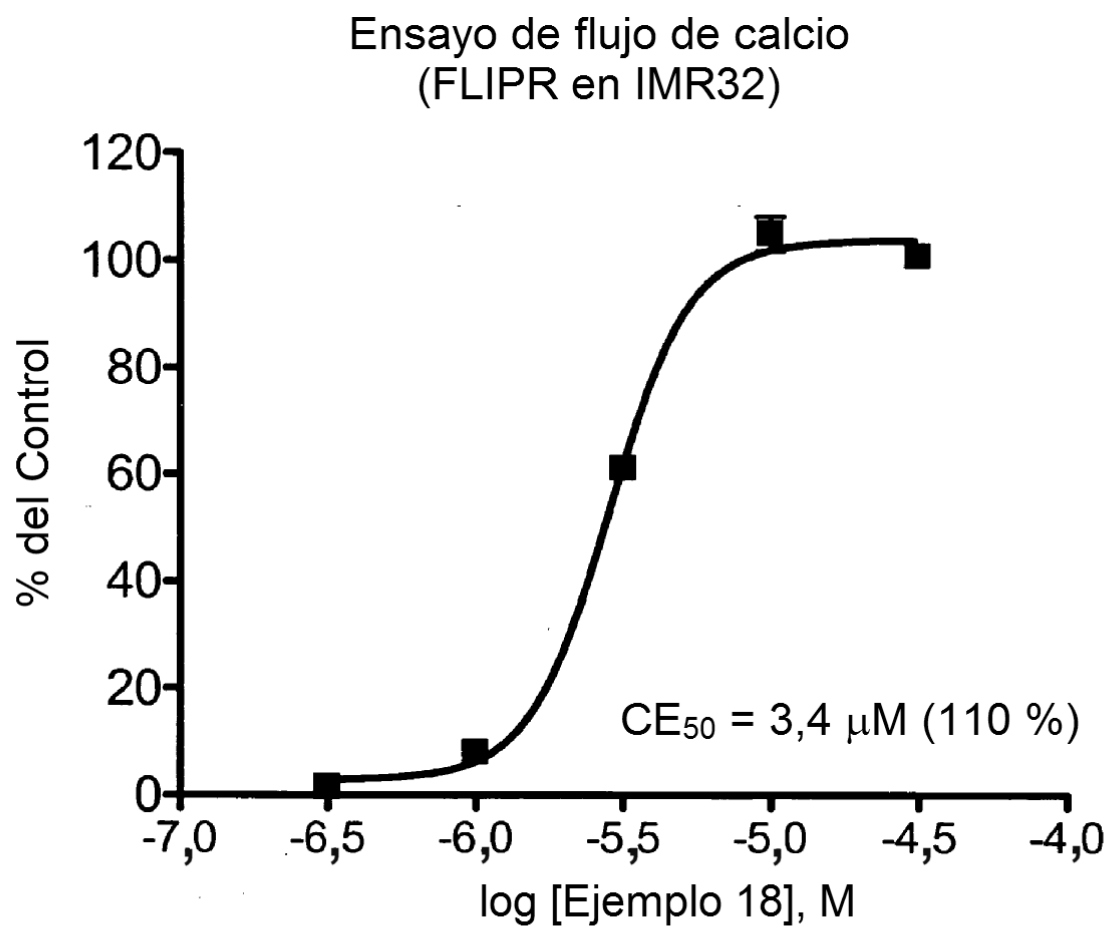


Figura 1C

