

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 655**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/46** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2009 E 12187944 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2546241**

54 Título: **Ligandos de receptores cannabinoides**

30 Prioridad:

**08.09.2008 US 95000 P**

**09.07.2009 US 224205 P**

**04.09.2009 US 554445**

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

**14.09.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CARROLL, WILLIAM A.;  
DART, MICHAEL J.;  
FROST, JENNIFER M.;  
KOLASA, TEODOZYJ;  
LI, TONGMEI;  
LIU, BO;  
PEREZ-MEDRANO, ARTURO;  
PATEL, MEENA;  
WANG, XUEQING y  
PEDDI, SRIDHAR**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 545 655 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

**Ligandos de receptores cannabinoides****5 Campo técnico y antecedentes**

Se describen en la presente memoria compuestos que son ligandos de receptores cannabinoides, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos mediante la utilización de tales compuestos y composiciones.

10 El (-)- $\delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\delta^9$ -THC), el principal constituyente psicoactivo de la marihuana, ejerce una amplia gama de efectos a través de sus interacciones con dos subtipos de receptores cannabinoides (CB), CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Los receptores CB<sub>1</sub> son altamente expresados en el sistema nervioso central y en menor grado en la periferia de una variedad de tejidos de los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Por el contrario, los receptores CB<sub>2</sub> se expresan lo más abundantemente en múltiples órganos y células linfoides del sistema inmunitario, incluyendo bazo, timo, amígdalas, médula ósea, páncreas y mastocitos.

Los efectos psicotrópicos causados por el  $\delta^9$ -THC y otros agonistas no selectivos de CB están mediados por los receptores CB<sub>1</sub>. Estos efectos mediados por el receptor CB<sub>1</sub>, tales como euforia, sedación, hipotermia, catalepsia, y ansiedad, han limitado el desarrollo y la utilidad clínica de los agonistas no selectivos de CB. Estudios recientes han demostrado que los moduladores de CB<sub>2</sub> son analgésicos en modelos preclínicos de dolor nociceptivo y neuropático sin causar los efectos secundarios adversos asociados con la activación del receptor CB<sub>1</sub>. Por lo tanto, los compuestos que se dirigen selectivamente a los receptores CB<sub>2</sub> son un enfoque atractivo para el desarrollo de nuevos analgésicos.

25 El dolor es el síntoma más común de enfermedad y la queja más frecuente con la que los pacientes se presentan a los médicos. El dolor es comúnmente segmentado por la duración (agudo versus crónico), la intensidad (leve, moderado y grave), y el tipo (nociceptivo frente a neuropático). El dolor nociceptivo es el tipo de dolor mejor conocido, y es causado por la lesión del tejido detectada por los nociceptores en el sitio de la lesión. Después de la lesión, el sitio se convierte en una fuente de dolor y sensibilidad constantes. Este dolor y sensibilidad son considerados dolor nociceptivo "agudo". Este dolor y sensibilidad disminuyen gradualmente a medida que progresa la curación y desaparecen cuando la curación es completa. Los ejemplos de dolor nociceptivo agudo incluyen procedimientos quirúrgicos (dolor post-operatorio) y fracturas óseas. A pesar de que puede que no haya daño permanente del nervio, el dolor nociceptivo "crónico" es producido por algunas afecciones cuando el dolor se prolonga más allá de seis meses. Los ejemplos de dolor crónico nociceptivo incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, y trastornos musculoesqueléticos (p. ej., dolor de espalda), dolor por cáncer, etc.

El dolor neuropático se define como "el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. El dolor neuropático no está asociado con la estimulación nociceptiva, aunque el paso de los impulsos nerviosos que se percibe como dolor en última instancia por el cerebro es el mismo tanto en el dolor nociceptivo como neuropático. El término dolor neuropático abarca una amplia gama de síndromes de dolor de diversas etiologías. Los tres tipos de dolor más comúnmente diagnosticados de naturaleza neuropática son la neuropatía diabética, la neuropatía del cáncer, y el dolor por VIH. Además, el dolor neuropático se diagnostica en pacientes con una amplia gama de otros trastornos, incluyendo la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, la neuralgia traumática, la fibromialgia, el miembro fantasma, así como varios otros trastornos de origen mal definido o desconocido.

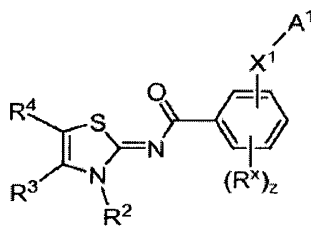
La gestión del espectro de etiologías del dolor sigue siendo un importante problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias de mejora para gestionar eficazmente el dolor. Las terapias o fármacos disponibles en la actualidad no tratan eficazmente todos los tipos de estados de dolor nociceptivo y neuropático. Los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB<sub>2</sub> novedosos que tienen utilidad en el tratamiento de dolor, incluyendo el dolor nociceptivo y neuropático.

La ubicación de los receptores CB<sub>2</sub> en la superficie de las células del sistema inmunitario sugiere un papel para estos receptores en la inmunomodulación y la inflamación. Estudios recientes han demostrado que los ligandos de receptores CB<sub>2</sub> tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con los receptores CB<sub>2</sub> ofrecen una farmacoterapia única para el tratamiento de trastornos inmunitarios e inflamatorios.

60 A partir del documento EP 1820504 A1 se conocen compuestos imina que tienen un efecto agonístico de receptores cannabinoides útil como fármaco terapéutico para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

**Compendio**

En la presente memoria se describen compuestos de fórmula (I),



(I),

- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde X<sup>1</sup> es O o N(R<sup>bx</sup>); en donde R<sup>bx</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilalquilo, -C(O)O(alquilo), cicloalquilo monocíclico, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilalquilo; y A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o -N=C(R<sup>p</sup>)(R<sup>q</sup>); o X<sup>1</sup> y A<sup>1</sup> juntos son N=N(R<sup>cx</sup>); en donde R<sup>cx</sup> es alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- 10 R<sup>p</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>q</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>p</sup> y R<sup>q</sup>, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros monocíclico, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, haloalquilo, y halógeno;
- 15 A<sup>3</sup> es C(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NOR<sup>h</sup>)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>i</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;
- R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-O-alquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>b</sup>, en cada aparición, es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo), o haloalcoxilalquilo;
- 20 R<sup>d</sup>, en cada aparición, es alquilo, haloalquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-O-alquilo, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-A<sup>3</sup>, G<sup>1d</sup>, o -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>q3</sub>-G<sup>1d</sup>;
- R<sup>i</sup> es hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);
- R<sup>1b</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>, o -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;
- 25 G<sup>1d</sup>, en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o a un cicloalqueno monocíclico; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -CN, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, e hidroxilo;
- R<sup>e</sup> y R<sup>1</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);
- 30 R<sup>1</sup>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>g</sup>, cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);
- R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo monocíclico, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-(cicloalquilo monocíclico);
- en donde el cicloalquilo, el cicloalquilo monocíclico, y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o parte de un sustituyente, de R<sup>b</sup>, R<sup>bx</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, y R<sup>j</sup>, en cada aparición, están cada uno independientemente insustituídos están sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 35 R<sup>2</sup> es -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo o -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q5</sub>-G<sup>2</sup>;
- G<sup>2</sup> es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos, y cero o un nitrógenos como átomos anulares; o G<sup>2</sup> es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo; y cada G<sup>2</sup> es independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, -OH, alcoxi, y haloalquilo;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente G<sup>3</sup>, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo, -(CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>q6</sub>-OR<sup>h</sup>, o -(CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>q6</sub>-N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;
- 45 G<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =N-CN, =N-OR<sup>h</sup>, -CN, oxo, -OR<sup>h</sup>, -OC(O)R<sup>h</sup>, -OC(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>h</sup>, -C(O)OR<sup>h</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>h</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)O(R<sup>i</sup>), y -N(R<sup>h</sup>)C(O)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>;
- 50 R<sup>1a</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>x</sup>, en cada aparición, es independientemente G<sup>1d</sup>, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, -CN, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>,
- 55

$-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ ,  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{N}(\text{R}^f)_2$ ,  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ,  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ ,  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^e)$ ,  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ , o  $-(\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d})_{q3}-\text{CN}$ ;

q1 es 1, 2, 3, o 4;

q2 y q4, en cada aparición, son cada uno independientemente 2, 3, 4, o 5;

q3 es 1, 2 o, 3;

q5 y q6, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

z es 0, 1, 2, 3, o 4.

Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con el subtipo CB<sub>2</sub> de receptores cannabinoides (CB). Más concretamente, el método es útil para tratar afecciones relacionadas con el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor por osteoartritis, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor ocular, dolor post-operatorio; trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, o para proporcionar neuroprotección.

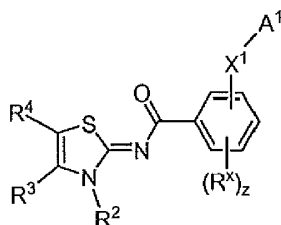
Adicionalmente en la presente memoria se proporciona el uso de los presentes compuestos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en particular para el tratamiento del dolor tal como, pero no limitado a, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor por osteoartritis, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor ocular, y dolor post-operatorio, o combinaciones de los mismos.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, y los métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria.

Estos y otros objetivos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No se debe considerar que estos objetivos limitan el alcance de la invención.

### Descripción detallada

Los compuestos de fórmula (I)



(I),

en donde X<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Z se definen como antes en el Compendio y más abajo en la Descripción Detallada. También se describen las composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos que usan dichos compuestos y composiciones.

En diversas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener variables que pueden aparecer más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto u otras fórmulas cualesquiera de la presente memoria. La definición de una variable en cada aparición es independiente de su definición en otra aparición. Adicionalmente, las combinaciones de variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse a partir de una mezcla de reacción.

#### a. Definiciones

Según se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueniilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo, y 3-deceniilo.

El término "alqueniileno" denota un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueniileno incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- y -CH<sub>2</sub>CH=CH-.

El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquileo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los 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, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alcoxicarbonilo" significa un grupo alquilo como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo C(O). Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquileo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, 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. El término "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono. Los 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" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo o arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está anclado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del sistema anular bicíclico. Los grupos arilo puede estar insustituídos o sustituidos.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema anular monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,1,1]nonano, y biciclo[4,2,1]nonano. Los cicloalquilos tricíclicos están ilustrados por un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3,3,1,0<sup>3,7</sup>]nonano, (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar insustituídos o sustituidos, y están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema anular.

El término "cicloalqueniilo" o "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalqueniilo monocíclico tiene de cuatro, cinco, seis, siete u ocho

átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclo-pentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en uno, dos o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. El alqueno monocíclico y bicíclico se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares, y puede estar insustituido o sustituido

El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", significa un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, y difluorometoxi.

El término "haloalcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo haloalcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo que contiene tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de los heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo (p. ej., azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo), azepánilo, aziridínilo, diazepánilo, 1,3-dioxánilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditíolanilo, 1,3-ditíanilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, isotiazolinilo, isotiazolidínilo, isoxazolinilo, isoxazolidínilo, morfolinilo (p. ej. morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, etc.), oxadiazolinilo, oxadiazolidínilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, piperazínilo (piperazín-2-ilo, y similares), piperidínilo (p. ej., piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo), piránilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, pirrolínilo, pirrolidinilo (p. ej., pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, y similares), tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo (p. ej. tetrahidro-2H-piran-2-ilo), tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidínilo, tiazolinilo, tiazolidínilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona), tiopiranilo, y tritíanilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un sistema anular heterocíclico monocíclico puentado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por medio de un puente de alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o un puente de alquenileno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, azabíciclo[2,2,1]heptilo (incluyendo 2-azabíciclo[2,2,1]hept-2-ilo) y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos están ilustrados por un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por un puente de alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o un puente de alquenileno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de los heterociclos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza- $\beta$ -adamantano (1-azatriciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos pueden estar insustituidos o sustituidos. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los anillos, excepto para aquellos

representados por las variables  $G^{1b}$  y  $G^{1c}$  cuando  $X^1$  es O. Cuando  $X^1$  es O, cada uno de los heterociclos representados por  $G^{1b}$  y  $G^{1c}$  está conectado al radical molecular de origen a través del átomo de carbono sustituible de los anillos solamente. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar oxidados opcionalmente (p. ej. 1,1-dioxotetrahidrotienilo, oxidopirrolidinilo-2-ilo) y los átomos de nitrógeno pueden ser cuaternizados opcionalmente.

El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O y S; o uno, dos, tres, o cuatro átomos de nitrógeno. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres, o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos del heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo (p. ej. 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, etc.), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo (p. ej. 1,3-oxazol-5-ilo, etc.), piridinilo (p. ej. piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, etc.), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo (p. ej. pirazin-2-ilo, etc.), pirazolilo (p. ej. pirazol-5-ilo), pirrolilo (p. ej. pirrol-1-ilo, etc.), tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo (p. ej. 1,3-tiazol-2-ilo, etc.), tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos puede estar sustituidos o insustituidos y están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los sistemas anulares. Los heteroátomos de nitrógeno de los anillos de heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados (p. ej. oxidopiridinilo), y se contemplan dentro del alcance de la invención.

El término "heteroátomo" según se utiliza en la presente memoria, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo =O.

#### b. Compuestos

Los compuestos de fórmula (I) se describen como antes.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son los siguientes. Tales valores se pueden usar donde sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o en lo sucesivo.

$R^3$  y  $R^4$  tener valores como los descritos en general para los compuestos de fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (I),  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes, y son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo, - (CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>q6</sub>-OR<sup>h</sup>, o - (CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>q6</sub>-N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, en donde  $G^3$ , R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>h</sup>, y q6 son se describen como en el Compendio y en las realizaciones en de la presente memoria. Por ejemplo, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>h</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. q6, por ejemplo, es 1. En ciertas realizaciones,  $G^3$  es un cicloalquilo monocíclico, opcionalmente sustituido como se describe generalmente en el Compendio. Los ejemplos de los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellos en donde  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (p. ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo). En ciertas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno o alquilo (p. ej. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo). En ciertas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es metilo, terc-butilo, o isopropilo.

$X^1$  tiene los valores establecidos en el Compendio. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a compuestos en donde  $X^1$  es O o N (R<sup>bx</sup>). Realizaciones adicionales se refieren a aquellos en donde  $X^1$  es O. En ciertas clases de compuestos  $X^1$  es N(R<sup>bx</sup>). Los R<sup>bx</sup> en los compuestos mencionados anteriormente son los expuestos en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, R<sup>bx</sup> es hidrógeno, alquilo (p. ej. metilo), o -C(O)O(alquilo). En ciertas realizaciones, R<sup>bx</sup> es hidrógeno.

Como se ha descrito generalmente anteriormente para los compuestos de fórmula (I), A<sup>1</sup> puede ser -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o -N=C(R<sup>p</sup>)(R<sup>q</sup>). Por ejemplo, A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o -N=C(R<sup>p</sup>)(R<sup>q</sup>). R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, y R<sup>c</sup> se describen como en el Compendio y las realizaciones descritas en la presente memoria más adelante.

En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-N(R^b)C(O)R^a$ ,  $-N(R^b)C(O)OR^d$ ,  $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ , o  $-N=C(R^p)(R^q)$ ; en donde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^p$  y  $R^q$  se describen generalmente como en el Compendio y más adelante.

Una clase de compuestos se refiere a aquellos en donde  $A^1$  es  $-N(R^b)C(O)R^a$ ,  $-N(R^b)C(O)OR^d$ , o  $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ ; en donde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se describen como en el Compendio y en la presente memoria.  $R^b$  y  $R^c$ , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo, etilo, terc-butilo, etc.).  $R^d$ , por ejemplo, es alquilo (p. ej. metilo, etilo, terc-butilo) o haloalquilo.  $R^a$ , por ejemplo, es alquilo  $C_1-C_4$  (incluyendo pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), haloalquilo, o  $G^{1d}$ ; en donde los  $G^{1d}$  son como los expuestos en el Compendio y en la presente memoria.  $G^{1d}$ , por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (incluyendo pero no limitado a, piridinilo). En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo  $C_1-C_4$  (incluyendo pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo).

En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-N(R^b)(R^c)$  en donde  $R^b$  y  $R^c$  se describen generalmente como en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo,  $R^b$  es hidrógeno o alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, isopropilo, metilo, etilo) y  $R^c$  es alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$ , tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo, metilo, etilo),  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$  o  $G^{1d}$  en donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $q3$ , y los  $G^{1d}$  son como los expuestos en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a aquellos en donde  $G^{1d}$  es fenilo o heteroarilo monocíclico (incluyendo pero no limitado a, piridinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio.  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-N(R^b)(R^c)$  en donde  $R^b$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  y  $R^c$  es alquilo  $C_1-C_4$ .

En ciertas realizaciones,  $A^1$  es  $-N=C(R^p)(R^q)$  en donde  $R^p$  y  $R^q$  se describen generalmente como en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a aquellos en donde  $R^p$  es alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo, metilo, etilo), haloalquilo (p. ej., haloalquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, trifluorometilo),  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)R^d$  o  $G^{1d}$ ; y  $R^q$  es hidrógeno, alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo), haloalquilo (p. ej., haloalquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, trifluorometilo), o  $-N(R^b)(R^c)$ . En ciertas realizaciones,  $R^p$  es alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo, metilo, etilo), haloalquilo (p. ej., haloalquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, trifluorometilo), o  $-C(O)R^d$ ; y  $R^q$  es alquilo (p. ej., alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo) o haloalquilo (p. ej., haloalquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, trifluorometilo).  $R^d$ ,  $G^{1d}$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se describen como en el Compendio y realizaciones de la presente memoria.  $R^d$ , por ejemplo, es alquilo (p. ej. alquilo  $C_1-C_4$  tal como, pero no limitado a, metilo, etilo).  $G^{1d}$ , por ejemplo, es fenilo, heteroarilo monocíclico (p. ej. piridinilo), o cicloalquilo monocíclico (p. ej., ciclopropilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio.  $R^b$  y  $R^c$ , por ejemplo, son hidrógeno.

En ciertas realizaciones en las que  $A^1$  es  $-N=C(R^p)(R^q)$ ,  $R^p$  y  $R^q$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 5, 6 y 7 miembros monocíclico, opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Por ejemplo, dicho anillo monocíclico es azepanilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

$R^2$  tiene los valores descritos generalmente en el Compendio.

$R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$  o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo en donde  $G^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $q4$ , y  $q5$  se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones que siguen.

Ciertos compuestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ ; y  $G^2$  es como se describe generalmente en el Compendio y más adelante.  $G^2$  es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos, y cero o un átomo de nitrógeno como átomos anulares; o  $G^2$  es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. Cada  $G^2$  está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, -OH, alcoxi, y haloalquilo.  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , y  $q5$  se describen como en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son, por ejemplo, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  (p. ej. metilo). En ciertas realizaciones,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son hidrógeno.  $q5$ , por ejemplo, es 1 o 2. En ciertas realizaciones,  $q5$  es 1.  $G^2$ , por ejemplo, es tetrahidrofuranilo tal como, pero no limitado a, tetrahidrofuran-2-ilo, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-(CH_2)-G^2$  y  $G^2$  se describe como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria.

Ciertas realizaciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas en donde  $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo.  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , y  $q4$  se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son hidrógeno.  $q4$ , por ejemplo, es 2 o 3. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ .

$R^x$  y  $z$  tienen los valores descritos generalmente en el Compendio. En ciertas realizaciones,  $R^x$  es  $G^{1d}$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, CN u  $OR^f$  en donde  $G^{1d}$  y  $R^f$  se describen como en el Compendio, y  $z$  es 0, 1, o 2. En otras realizaciones más,  $R^x$  es alquilo, halo, haloalquilo o CN, y  $z$  es 1.



5 Por lo tanto, un aspecto se refiere a grupos de compuestos de fórmula (I) donde  $X^1$  es O o N( $R^{bx}$ );  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $A^1$  es -N( $R^b$ )C(O)R<sup>a</sup>, -N( $R^b$ )C(O)OR<sup>d</sup>, -N( $R^b$ )(R<sup>c</sup>), o -N=C( $R^p$ )(R<sup>q</sup>); y  $R^{bx}$ , R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>c</sup>, G<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, q6, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones como se ha descrito en la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $X^1$  es O. En otras realizaciones,  $X^1$  es N( $R^{bx}$ ).

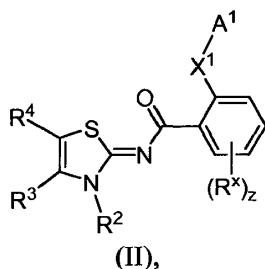
10 Otro aspecto más de la invención se refiere a grupos de compuestos de fórmula (I) en donde  $X^1$  es O o N( $R^{bx}$ );  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $A^1$  es -N( $R^b$ )C(O)R<sup>a</sup>, -N( $R^b$ )C(O)OR<sup>d</sup>, -N( $R^b$ )C(O)N( $R^b$ )(R<sup>c</sup>), -N( $R^b$ )(R<sup>c</sup>), o -N=C( $R^p$ )(R<sup>q</sup>); y  $R^{bx}$ , R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, G<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, q6, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones como se ha descrito en la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $X^1$  es O. En otras realizaciones,  $X^1$  es N( $R^{bx}$ ).

15 Otro aspecto más de la invención se refiere a grupos de compuestos de fórmula (I) en donde  $X^1$  es O o N( $R^{bx}$ );  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $A^1$  es -N( $R^b$ )C(O)R<sup>a</sup>, -N( $R^b$ )C(O)OR<sup>d</sup>, o -N( $R^b$ )C(O)N( $R^b$ )(R<sup>c</sup>), y  $R^{bx}$ , R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, G<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, q6, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones como se ha descrito en la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $X^1$  es O. En otras realizaciones,  $X^1$  es N( $R^{bx}$ ).

20 Otro aspecto más se refiere a grupos de compuestos de fórmula (I) en donde  $X^1$  es O o N( $R^{bx}$ );  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $A^1$  es N( $R^b$ )(R<sup>c</sup>), y  $R^{bx}$ , R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, G<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, q6, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones como se ha descrito en la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $X^1$  es O. En otras realizaciones,  $X^1$  es N( $R^{bx}$ ).

25 Otro aspecto más se refiere a grupos de compuestos de fórmula (I) en donde  $X^1$  es O o N( $R^{bx}$ );  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CN, halo, -OR<sup>h</sup>, haloalquilo,  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$ ,  $A^1$  es -N=C( $R^p$ )(R<sup>q</sup>), y  $R^{bx}$ , R<sup>p</sup>, R<sup>q</sup>, G<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, q6, y R<sup>h</sup> se describen generalmente como en el Compendio y en las realizaciones como se ha descrito en la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones,  $X^1$  es O. En otras realizaciones,  $X^1$  es N( $R^{bx}$ ).

35 Otro un aspecto adicional se refiere a grupos de compuestos de fórmula (II)



40 en donde  $X^1$ ,  $A^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^x$ , y Z se describen como en el Compendio y en las realizaciones descritas anteriormente para la fórmula (I). Las combinaciones de las realizaciones para las variables  $X^1$ ,  $A^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^x$ , y z de fórmula (I) también se contemplan para la fórmula (II).

45 Para cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) y (II) descrito anteriormente,  $R^2$  tiene valores tal como se describe en el sumario y en las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria.

50 Por lo tanto, para cada grupo de compuestos de fórmula (I) o (II) como se describió anteriormente, los ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ , y  $G^2$  se describe como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria anteriormente. Por ejemplo,  $G^2$  es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos, y cero o un átomo de nitrógeno como átomos anulares; o  $G^2$  es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo; y cada  $G^2$  está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, -OH, alcoxi, haloalquilo y,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , q4, y q5 se describen como en el Compendio y en las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria. En ciertas realizaciones, q4 es 2 o 3.

55 Los ejemplos de otro subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde  $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^2$ ; y  $G^2$ ,  $R^{2a}$ ,

R<sup>2b</sup> y q5 se describen como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones, q5 es 1 o 2. En otras realizaciones más, q5 es 1.

5 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R<sup>2</sup> es -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2d</sup>, y se describen como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria anteriormente.

10 Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R<sup>2</sup> es -(CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)<sub>q4</sub>-O-alquilo en donde R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, y q4 se describen como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria anteriormente. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.

15 Los ejemplos de un subgrupo adicional incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)-G<sup>2</sup>; y G<sup>2</sup> se describe como en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones, G<sup>2</sup> es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuran-2-ilo).

15 Dentro de cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos de la fórmula descrita anteriormente, R<sup>x</sup> y z tienen los valores descritos en el Compendio y en las realizaciones descritas anteriormente.

20 Así, los compuestos comprendidos en la presente memoria son grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I) o (II) como se describe anteriormente en donde R<sup>x</sup> es G<sup>1d</sup>, alquilo, alquenoilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, CN u OR<sup>f</sup> en donde G<sup>1d</sup> y R<sup>f</sup> se describen como en el Compendio, y en las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria, y z es 0, 1, o 2. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es alquilo, halo, haloalquilo o CN, y z es 1.

25 Las realizaciones específicas de los compuestos contemplados incluyen, pero no se limitan a:  
 2-(2-terc-butilhidrazino)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[2-([(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo;  
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 30 2-[(acetilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dietilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 35 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;  
 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino)oxi)benzamida;  
 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida; y  
 40 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-([(1-metil-2-oxopropiliden]amino)oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Los compuestos de la presente solicitud pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" que se utilizan en la presente memoria son las configuraciones definidas en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem, 1976, 45: 13-30.

50 La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos están incluidos específicamente dentro del alcance de esta solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente solicitud se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido de resolución que es bien conocida por los expertos con un conocimiento práctico normal en la técnica. Estos métodos de resolución son ilustrados mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro; o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

60 Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. La invención contempla diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan por ser de

configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan por ser de configuración cis o trans.

5 Dentro de la presente invención se debe entender que los compuestos descritos en la presente memoria pueden mostrar el fenómeno de tautomería.

De este modo, los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no está limitada meramente a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica utilizada dentro de la nomenclatura de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada o enriquecida con isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico encontrados más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

20 En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ) o  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen conocimiento práctico normal en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en las secciones de Ejemplos y Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio mediante la acción de un ácido deuterico tal como  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ . Además de lo anterior, los procedimientos e intermedios relevantes son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); Publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los Estados Unidos Núms. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

35 Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los ligandos de CB2 en análisis de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto de origen no marcado isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos eficaces, seguros, ya sea debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o bien debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto de origen llegan a ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research Vol. 14*, págs. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labeled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

45 Además, los fármacos que no contienen isótopos radiactivos, tales como fármacos deuterados llamados "medicamentos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de CB2. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100% en moles. El reemplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960 84:770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84:736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201:357). Se encontró que el reemplazo agudo de hasta 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing, Madison Wis.* págs. 125-134; *Diabetes Metab.* 23:251 (1997)).

60 El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades físico-químicas tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula estable marcada con isótopos son diferentes de las de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique el isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o

transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia relativa con respecto al compuesto no isotópico.

c. Datos biológicos

5

(i) Métodos *in vitro*:

Análisis de unión de radioligandos a CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>:

10 Los análisis de unión de radioligandos a CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se utilizan para determinar la selectividad de los compuestos de la presente solicitud para su unión a receptores CB<sub>2</sub> con respecto a CB<sub>1</sub>.

15 Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000Xg durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y sacarosa al 10%) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 5 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> humano) a los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo de CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 90 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µL/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones (0,01 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

30 Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB<sub>2</sub> de rata hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000X g durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y EDTA 1 mM y 10% de sacarosa) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 20 µg/pocillo para CB<sub>2</sub> de rata) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 45 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µl/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [<sup>3</sup>H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones ligandos de desplazamiento seleccionadas del intervalo de 0,01 nM a 10 µM. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

50 Los compuestos sometidos a ensayo con el análisis anterior tuvieron constantes de disociación en equilibrio (K<sub>i</sub>) de menos de aproximadamente 1000 nM, por ejemplo, menos de aproximadamente 400 nM, o menos de aproximadamente 200 nM, o menos de aproximadamente 100 nM.

55 Se adquirieron membranas con CB<sub>1</sub> humanos de HEK293 de Perkin Elmer. La unión se inició mediante la adición de las membranas (8-12 µg por pocillo) a los pocillos (placa DeepWell de 96 pocillos Scienceware, VWR, West Chester, PA) que contenían [<sup>3</sup>H]CP-55940 (120 Ci/mmol, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y 0,5 mg/mL BSA libre de ácido graso, pH 7,4) para llevar el volumen total a 250 µL. Después de la incubación (30°C durante 90 minutos), la unión se terminó mediante la adición de 300 µl por pocillo de tampón de análisis frío y filtración rápida a vacío (FilterMate Cell Harvester, Perkin Elmer, Boston, MA) a través de una placa de filtro GF/C UniFilter-96 (Perkin Elmer, Boston, MA) (empapada previamente en PEI al 0,3% durante al menos 3 horas), seguido de cinco lavados con tampón de ensayo frío. La actividad unida se contó en el TopCount utilizando Microscint-20 (ambos de Perkin Elmer, Boston, MA). Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [<sup>3</sup>H]CP-55940 1 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica. Los compuestos sometidos a ensayo exhibieron una afinidad de unión aproximadamente 10x-1000x más débil para los receptores CB<sub>1</sub> que para CB<sub>2</sub>. Estos resultados muestran que los compuestos sometidos a ensayo se unen preferiblemente a los receptores CB<sub>2</sub>, por lo tanto son ligandos selectivos para el receptor CB<sub>2</sub>.

Análisis funcionales de ciclasa CB<sub>2</sub> y CB<sub>1</sub>:

5 Los análisis funcionales de ciclasa se realizaron utilizando el kit de ensayo de HitHunter cAMP™ de DiscoverX (Fremont, CA) de acuerdo con el protocolo del proveedor. Brevemente, las células HEK que expresan los receptores CB<sub>2</sub> o CB<sub>1</sub> (de rata o humanos) se desprendieron utilizando tampón de disociación celular (Invitrogen, Carlsbad, CA), se dispersaron y se colocaron en suspensión a 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos antes del análisis. Las suspensiones celulares se incubaron a 37°C durante 20 min con concentraciones variables de ligandos de ensayo y control positivo de CP 55940 10 µM en presencia de una concentración fija de forskolina (18 µM para CB<sub>2</sub> de rata y 37 µM para CB<sub>1</sub> de rata) en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) con un suplemento de albúmina de suero bovino (concentración final 0,01%). Las reacciones se terminaron mediante la adición de tampón de lisis y la luminiscencia se detectó siguiendo el procedimiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los de CE<sub>50</sub> valores se calcularon utilizando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoideo de Prism (GraphPad). Los compuestos sometidos a ensayo son más potentes en la activación de los receptores CB<sub>2</sub> frente a CB<sub>1</sub> en los análisis de ciclasa descritos (Tabla 1).

Tabla 1

Ejemplo	CB <sub>2</sub> humano (K <sub>i</sub> , nM)	CB <sub>2</sub> de rata (K <sub>i</sub> , nM)	ciclasa CB <sub>2</sub> de rata (CE <sub>50</sub> , nM)	ciclasa RCB <sub>1</sub> (CE <sub>50</sub> , nM)
1	115	15	2,26	9331
2	15	3,0	0,64	3237
3	7,4	4,5	0,09	1020
4	0,7	0,6	0,40	395
5	0,7	1,4	0,15	612
6	30	14	0,40	4499
7	33	19	0,38	4698
8	47	17	0,35	3681
12	208	28	2,07	10793
15	1000	83	6,26	13029
17	53	15	2,75	> 27000
18	20	6	1,02	> 27000
19	5	5	0,41	3390
20	209	51	0,47	7984
21	13	10	0,21	6217
22	3,0	0,5	0,07	3231
23	0,5	0,3	0,14	941
24	4,6	3,4	0,09	1991
26	206	70	2,18	11242
30	141	29	4,98	12084
31	92	84	3,58	10723
33	7,4	2,8	0,18	1172
34	25	13	0,30	4087
35	14	sesenta y cinco	6,31	9485
36	6,0	2,9	1,47	6561
37	26	9,0	0,50	7549
38	5,5	2,5	0,33	1996
39	3,7	1,7		> 27000

ES 2 545 655 T3

Ejemplo	CB <sub>2</sub> humano (K <sub>i</sub> , nM)	CB <sub>2</sub> de rata (K <sub>i</sub> , nM)	ciclasa CB <sub>2</sub> de rata (CE <sub>50</sub> , nM)	ciclasa RCB <sub>1</sub> (CE <sub>50</sub> , nM)
40	0,4	0,3		
41	45	14	4,49	5695
43	62	3,3	2,09	6563
44	4,6	2,0	0,39	4729
45	8,2	8,6	0,83	5011
46	102	21	7,32	5418
47	107	24		
48	16	3,0	0,39	8647
49	24	12	0,45	7761
50	1,3	0,5	1,21	1865
51	1,3	0,9	0,34	1322
53	3,0	3,6	0,12	1133
54	2,0	15	0,15	362
55	36	8,1		
56	11	5,1	0,76	3051
57	289	15		
58	34	10	0,18	2583
59	43	9,4	0,13	2270
63	25	6,6	2,15	> 27000
sesenta y cinco	1,8	0,8		> 27000
66	21	5,1	0,37	5054
67	115	13		> 27000
69	3,6	0,9	0,14	1605
70	12	8,1		> 27000
71	5,4	4,1		> 27000
72	0,9	0,3		> 27000
73	1,8	0,5		2321
74	34	6,6		
75	1,2	2,5		
76	20	5,2		
77	85	64		
78	22	4,6		
79	0,3	0,5		
80	4,4	4,8		> 27000
81	1,1	0,5		
82	4,9	1,7		
83	0,5	1,2		
84	3,3	2,4		

## ii) Animales para datos in vivo

5 Se utilizan ratas macho adultas Sprague-Dawley (250-300 g de peso corporal, Charles River Laboratories, Portage, MI). El manejo de los animales y los protocolos experimentales están aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC) en Abbott Laboratories. Para todos los procedimientos quirúrgicos, los animales se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano (4-5% para inducir, 1-3% para mantener) y los sitios de incisión se esterilizan utilizando una disolución de povidona-yodo al 10% antes y después de las cirugías.

## 10 Modelo de incisión de dolor postoperatorio

15 Se puede producir un modelo de incisión en la piel del dolor postoperatorio utilizando los procedimientos descritos por Brennan et al., 1996, Pain, 64, 493. Todas las ratas se anestesiaron con isoflurano liberado a través de un cono nasal. Se realiza una incisión la pata trasera derecha siguiendo procedimientos de esterilización. La cara plantar de la pata trasera izquierda se coloca a través de un agujero en un apósito de plástico estéril. Se realiza una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia de la cara plantar de la pata trasera, a partir de 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies, se eleva el músculo plantar y se practica una incisión longitudinalmente dejando el origen muscular y puntos de inserción intactos. La piel se cierra con dos puntos de sutura (nailon 5-0). Después de la cirugía, se permite que los animales se recuperen durante 2 horas, momento en el que se evalúa la alodinia táctil como se describe a continuación. Para evaluar los efectos anti-nociceptivos, a los animales se les administra ip vehículo o compuesto de ensayo 90 minutos después de la incisión en la piel y se evalúa la alodinia táctil 30 minutos después de la administración del compuesto.

25 La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como describen Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.M. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53,55. Las ratas se colocan en una jaula de plástico individual invertida (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimatan a las cámaras de ensayo durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente desde debajo de la caja a través de aberturas en el piso de malla de alambre directamente a una zona dentro de 1-3 mm (inmediatamente adyacente) de la incisión, y luego se mantienen en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con suficiente fuerza para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluyen una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Un umbral de retirada del 50% se determina utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, W.J., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441).

## 35 Modelo de ligadura nervio espinal de dolor neuropático

40 Se utiliza un modelo de dolor neuropático inducido por ligadura del nervio espinal (modelo SNL) como describen originalmente por Kim y Chung (Kim, S. H. y J. M. Chung, 1992, Pain 50, 355) para someter a ensayo los compuestos de la presente solicitud. Los nervios espinales L5 y L6 izquierdos de la rata se aislaron adyacentes a la columna vertebral y se ligaron estrechamente con una sutura distal de seda 5-0 para la GRD, y se tuvo cuidado de evitar lesiones del nervio espinal L4. Las ratas con operación simulada se sometieron al mismo procedimiento, pero sin ligadura del nervio. Todos los animales se dejaron recuperar durante al menos una semana y no más de tres semanas antes de la evaluación de la alodinia táctil.

45 La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como describen Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.M. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53, 55. Las ratas se colocaron en contenedores de plástico individuales invertidos (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se presentaron de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con la fuerza suficiente para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluían una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Se determinó un umbral de retirada de 50% utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, WJ, 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20, 441). Solo se utilizaron ratas con una puntuación umbral de partida menos de 4,25 g en este estudio, y se excluyeron los animales que demostraron déficit motor. También se evaluaron los umbrales de alodinia táctil en varios grupos de control, incluyendo los animales no sometidos a tratamiento previo, con operación simulada, e infundidos con una solución salina, así como en las patas contralaterales de ratas con lesión del nervio. 60 Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

Hipersensibilidad mecánica secundaria inducida por capsaicina:

Se permitió que las ratas se aclimataran a la sala de estudio durante 1 hora. A continuación se restringieron brevemente, y se administró capsaicina a 10 µg en 10 µl de vehículo (etanol al 10% y 2-hidroxipropilciclodextrina) mediante inyección intraplantar en el centro de la pata trasera derecha. Se midió la hiperalgesia mecánica secundaria en el talón a distancia del sitio de inyección a los 180 min después de la capsaicina (Joshi et al 2006, Neuroscience 143, 587-596). Los compuestos se administraron (i.p. o p.o.) 30 min antes del ensayo (150 minutos después de la capsaicina).

La alodinia táctil se midió como se ha descrito anteriormente. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

#### Modelo de dolor osteoartítico en la articulación de la rodilla inducido por yodoacetato de sodio

Se indujo osteoartritis en la articulación de la rodilla en las ratas por medio de una sola inyección intraarticular (i.a.) de yodoacetato sodio (3 mg en 0,05 mL de solución salina isotónica estéril) en la cavidad articular de la rodilla derecha bajo anestesia ligera con isoflurano utilizando una aguja 26G. La dosis del yodoacetato de sodio fue seleccionada (3 mg/inyección i.a.) basándose en los resultados obtenidos a partir de estudios preliminares en los que se observó a esta dosis un comportamiento óptimo del dolor. La evaluación del comportamiento de dolor de la fuerza de agarre del miembro posterior se llevó a cabo mediante el registro de la fuerza de compresión máxima ejercida sobre la configuración del calibrador de tensión de las extremidades posteriores, en un sistema de medición de la fuerza de agarre disponible en el mercado (Columbus Instruments, Columbus, OH). Los datos de la fuerza de agarre se convirtieron en la fuerza de compresión máxima acumulativa de las extremidades posteriores (CFmax) (fuerza en gramos)/kg de peso corporal para cada animal. Se determinaron los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo 20 días después de la inyección i.a. de yodoacetato de sodio. A cada grupo de control de vehículo para cada compuesto que se estaba sometiendo a ensayo se le asignó 0%, mientras que al grupo no sometido a tratamiento previo emparejado por edad se le asignó 100% (normal). A continuación el % de efecto para cada grupo de dosificación se expresó como % de retorno a la normalidad en comparación con el grupo no sometido a tratamiento previo. Los compuestos se administraron por vía oral (p.o.) o intraperitoneal (i.p.). La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se realiza típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se realiza típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 2 horas después de la administración i.p.. La selección de los puntos temporales preferidos para la medición de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se basa en la consideración de las características farmacocinéticas individuales de los compuestos de ensayo en la rata. Se prefirieron los puntos temporales que se sabía o se esperaba que proporcionarían mayores concentraciones plasmáticas de los compuestos de ensayo sobre aquellas que se sabía o esperaba que proporcionarían concentraciones más bajas. La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo se puede realizar después de una sola dosis o tras la administración repetida de los compuestos de ensayo en donde la frecuencia de la dosificación es de 1 a 2 veces al día. La duración de dicha dosificación repetida diariamente puede durar todo momento superior a un día. Una duración típica de la administración diaria repetida es de aproximadamente 5 días a aproximadamente 12 días.

Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un cambio estadísticamente significativo en la fuerza de agarre de la extremidad posterior frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg en el modelo de dolor osteoartítico inducido por yodoacetato después de una sola dosis, por ejemplo, a menos de aproximadamente 50 micromoles/kg en el modelo inducido por yodoacetato de dolor osteoartítico después de una sola dosis. Los compuestos sometidos a ensayo también mostraron un cambio estadísticamente significativo en la fuerza de agarre de la extremidad posterior frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 30 moles/kg en el modelo inducido por yodoacetato de dolor osteoartítico después de la administración diaria repetida durante 5 a 12 días, por ejemplo, a menos de aproximadamente 5 micromoles/kg en el modelo de dolor osteoartítico inducido por yodoacetato después de la administración diaria repetida durante 5 a 12 días.

#### Modelo de dolor neuropático por lesión de constricción crónica

Se produjo un modelo de dolor neuropático inducido por lesión de constricción crónica (ICC) en ratas siguiendo el método de Bennett y Xie (Pain, 1988, 33:87). Después de los procedimientos de esterilización y anestésicos, se realizó una incisión de 1,5 cm dorsal a la pelvis, y el bíceps femoral y superficial de los glúteos (lado derecho) se separaron. El nervio ciático común derecho se expuso/aisló, y se ligó sin apretar por medio de 4 ligaduras de Gut crómico (5-0) con <1 mm de separación utilizando pinzas hemostáticas y fórceps. La herida se suturó (la capa de músculo se cerró con suturas absorbibles 6.0, y la piel se cerró con grapas para heridas o pegamento tisular. Se permitió que los animales se recuperaran en una placa de calentamiento y se devolvieron a sus jaulas (lecho blando) cuando capaces de caminar por su cuenta. La ligadura poco apretada del nervio ciático en ratas dará lugar a la aparición de dolor neuropático en dos semanas. Los compuestos se sometieron a ensayo en los animales dos o tres



semanas después de la cirugía.

En los experimentos de estimulación táctil, la alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como se describió previamente. Las ratas se colocaron en contenedores de plástico invertidos individuales (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 min. Los filamentos de von Frey con diferentes fuerzas de flexión (empezando por la más baja primero y aumentando a continuación progresivamente) se presentaron de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con la fuerza suficiente para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluían una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Los compuestos sometidos a ensayo en el modelo ICC de dolor neuropático mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

#### d. Métodos de uso de los Compuestos

Los compuestos pueden ser utilizados en métodos para tratar el dolor (por ejemplo, dolor osteoartrítico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor postoperatorio, dolor ocular) en un mamífero (incluyendo un ser humano) que necesite tal tratamiento. Los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente memoria, o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El método comprende adicionalmente la administración de compuestos de la invención en forma de una dosis única. El método también comprende la administración repetida o crónica de los compuestos de la invención durante un período de días, semanas, meses, o más. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinada con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), u otros analgésicos (por ejemplo, acetaminofeno), o combinaciones de los mismos.

Los compuestos pueden ser utilizados en métodos para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, y trastornos cardiovasculares en un mamífero que necesite tal tratamiento. El método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables).

Los compuestos se pueden utilizar en métodos para proporcionar neuroprotección en un mamífero que necesite tal tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos descritos en la presente memoria o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La eficacia terapéutica o la potencia de los presentes compuestos se pueden aumentar mediante la administración repetida o crónica a lo largo de un período de días, semanas o meses.

Además de los datos contenidos en la presente memoria, varias líneas de evidencia apoyan la afirmación de que los receptores CB<sub>2</sub> juegan un papel en la analgesia. HU-308 es uno de los primeros agonistas de CB<sub>2</sub> altamente selectivos identificados que provoca una respuesta antinociceptiva en el modelo de dolor persistente por formalina en ratas (Hanus, L., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1999, 96, 14228-14233). El ligando cannabinoide AM-1241 selectivo de CB<sub>2</sub> exhibe robusta eficacia analgésica en modelos animales de dolor térmico agudo (Malan, T. P., et al., Pain, 2001, 93, 239-245; Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2005, 102(8), 3093-3098), dolor persistente (Hohmann, A. G., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 308,446-453), dolor inflamatorio (Nackley, A. G., et al., Neuroscience, 2003, 119, 747-757; Quartilho, A. et al., Anesthesiology, 2003, 99, 955-60), y dolor neuropático (Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 10529-10533). El agonista parcial selectivo de CB<sub>2</sub> GW405833, también conocido como L768242, es eficaz en modelos de roedores de dolor neuropático, incisional, e inflamatorio tanto crónico como agudo (Valenzano, K. J., et al, Neuropharmacology, 2005, 48, 658-672 y Clayton, N., et al., Pain, 2002, 96, 253-260).

Existe la posibilidad de moduladores de CB<sub>2</sub> que tienen efectos economizadores de opioides. Se ha documentado una sinergia entre los efectos analgésicos de la morfina y el agonista no selectivo de CB δ<sup>9</sup>-THC (Cichewicz, DL, Life Sci. 2004, 74, 1317-1324). Por lo tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se utilizan combinados con dosis más bajas de morfina u otros opioides, proporcionando una estrategia para la

reducción de eventos opioides adversos, tales como tolerancia, estreñimiento y depresión respiratoria, sin sacrificar la eficacia analgésica.

Los receptores CB<sub>2</sub> están presentes en los tejidos y tipos celulares asociados con las funciones inmunitarias y el ARNm del receptor CB<sub>2</sub> es expresado por las células B humanas, las células asesinas naturales, los monocitos, los neutrófilos, y las células T (Galiegue et al., Eur. J. Biochem., 1995, 232, 54-61). Los estudios con ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado han sugerido un papel para los receptores CB<sub>2</sub> en la modulación del sistema inmunitario (Buckley, N. E., et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 396, 141-149). Aunque el desarrollo y la diferenciación de las células inmunitarias son similares en animales con el gen desactivado y de tipo salvaje, los efectos inmunosupresores de δ<sup>9</sup>-THC están ausentes en los ratones con el gen del receptor CB<sub>2</sub> desactivado, proporcionando evidencia de la participación de los receptores CB<sub>2</sub> en la inmunomodulación. Como tales, los moduladores de CB<sub>2</sub> selectivos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus generalizado, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome del intestino irritable, psoriasis, artritis psoriásica, y hepatitis; y trastornos relacionados con el sistema inmunitario incluyendo, pero no limitados a, rechazo de tejidos en trasplantes de órganos, enteropatía sensible al gluten (enfermedad Celiaca), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergias, rinitis alérgica, dermatitis, y síndrome de Sjogren.

Se considera que las células microgliales son las células inmunitarias del sistema nervioso central (CNS) donde regulan el comienzo y la progresión de las respuestas inmunitarias. La expresión del receptor CB<sub>2</sub> en la microglia es dependiente de estado inflamatorio, encontrándose los niveles más altos de CB<sub>2</sub> en la microglía cebada, en proliferación, y en migración con respecto a la microglía en reposo o totalmente activada (Carlisle, S. J., et al. Int. Immunopharmacol., 2002, 2, 69). La neuroinflamación induce muchos cambios en la morfología celular de la microglia y hay una regulación al alza de los receptores CB<sub>2</sub> y otros componentes del sistema endocannabinoide. La neuroinflamación se produce en diversas enfermedades neurodegenerativas, y se ha observado la inducción de receptores CB<sub>2</sub> microgliales (Carrier, E. J., et al, Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2005, 4, 657-665). Por lo tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la neuroinflamación.

La esclerosis múltiple es una enfermedad común mediada por el sistema inmunitario del SNC en la que la capacidad de las neuronas para conducir impulsos se deteriora a través de desmielinización y daño axonal. La desmielinización se produce como consecuencia de la inflamación crónica y en última instancia conduce a una amplia gama de síntomas clínicos que fluctúan de manera impredecible y, en general empeoran con la edad. Estos incluyen espasmos musculares dolorosos, temblor, ataxia, debilidad motora, disfunción del esfínter, y dificultad para hablar (Pertwee, RG, Pharmacol. Ther., 2002, 95, 165-174). El receptor CB<sub>2</sub> es regulado al alza en las células microgliales activadas durante la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) (Maresz, K., et al., J. Neurochem. 2005, 95, 437-445). La activación del receptor CB<sub>2</sub> impide el reclutamiento de células inflamatorias tales como leucocitos al SNC (Ni, X., et al., Multiple Sclerosis, 2004, 10, 158-164) y desempeña un papel protector en la desmielinización experimental, progresiva (Arevalo-Martin, A.; et al., J. Neurosci., 2003, 23(7), 2511-2516), que son características críticas en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Por lo tanto, los moduladores del receptor CB<sub>2</sub> pueden proporcionar un tratamiento único para patologías desmielinizantes.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo crónico que representa la forma más común de demencia de edad avanzada. Estudios recientes han revelado que la expresión del receptor CB<sub>2</sub> es regulada positivamente en la microglia asociada a placa neurítica de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Benito, C, et al., J. Neurosci., 2003, 23(35), 11136-11141). *In vitro*, el tratamiento con el agonista de CB<sub>2</sub> JWH-133 anuló la activación microglial inducida por β-amiloide y la neurotoxicidad, efectos que pueden ser bloqueados por el antagonista de CB<sub>2</sub> SR144528 (Ramírez, B. G., et al., J. Neurosci. 2005, 25(8), 1904-1913). Los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden poseer acciones tanto antiinflamatoria como neuroprotectora y por lo tanto tienen utilidad clínica en el tratamiento de la neuroinflamación y en la prestación de neuroprotección asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

El aumento de los niveles de expresión del receptor CB<sub>2</sub> epitelial se observa en el tejido humano con enfermedad inflamatoria intestinal (Wright, K., et al., Gastroenterology, 2005, 129, 437-453). La activación de los receptores CB<sub>2</sub> restableció el tránsito gastrointestinal normal después de inducir en ratas inflamación endotóxica (Mathison, R., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142, 1247- 1254). La activación del receptor CB<sub>2</sub> en una línea celular epitelial colónica humana inhibió la liberación de interleuquina-8 (IL-8) inducida por TNF-α (Ihenetu, K. et al., Eur. J. Pharmacol. 2003, 458, 207- 215). Las quimioquinas liberadas por el epitelio, tales como el quimioatrayente de neutrófilos IL-8, son reguladas al alza en la enfermedad inflamatoria intestinal (Warhurst, A. C, et al., Gut, 1998, 42, 208-213). Así, la administración de moduladores de receptores CB<sub>2</sub> puede representar un nuevo enfoque para el tratamiento de la inflamación y los trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo pero no limitados a la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la diarrea secretora, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

La fibrosis hepática se produce como respuesta a una lesión hepática crónica y en última instancia conduce a cirrosis, que es un importante problema de salud en todo el mundo debido a las consiguientes graves complicaciones de hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (Lotersztajn, S., et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, 45, 605-628). Aunque los receptores CB<sub>2</sub> no eran detectables en el hígado humano normal, los receptores CB<sub>2</sub> se expresaron en muestras de biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis. La activación de receptores CB<sub>2</sub> en miofibroblastos hepáticos cultivados produjo potentes efectos antifibrogénicos (Julien, B., et al., *Gastroenterology*, 2005, 128, 742-755). Además, los ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado desarrollaron aumento de fibrosis hepática después de la administración crónica de tetracloruro de carbono con respecto a los ratones de tipo salvaje. La administración de moduladores de receptores CB<sub>2</sub> puede representar un enfoque único para el tratamiento de la fibrosis hepática.

La tos es un síntoma dominante y persistente de muchas enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones virales y fibrosis pulmonar (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 2003, 140, 261-268). Estudios recientes han proporcionado pruebas de la existencia de receptores CB<sub>2</sub> neuronales en las vías respiratorias, y han demostrado un papel para la activación del receptor CB<sub>2</sub> en la supresión de la tos (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 2003, 140, 261-268 y Yoshihara, S., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 170, 941-946). Los ligandos cannabinoides tanto exógenos como endógenos inhiben la activación de las fibras C a través de los receptores CB<sub>2</sub> y reducen las reacciones inflamatorias neurogénicas en los tejidos de las vías respiratorias (Yoshihara, S., et al., *J. Pharmacol. Sci.* 2005, 98(1), 77-82; Yoshihara, S., et al., *Allergy and Immunology*, 2005, 138, 80-87). Por lo tanto, los moduladores selectivos de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad como agentes antitusivos para el tratamiento de la inflamación pulmonar, la tos crónica, y una variedad de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, incluyendo pero no limitadas a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis pulmonar.

Hay una contribución genética sustancial a la densidad de la masa ósea y el gen del receptor CB<sub>2</sub> está asociado a la osteoporosis humana (Karsak, M., et al., *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(22), 3389 a 3396). Los osteoclastos y osteoblastos son en gran parte responsables de mantener la estructura y la función de la médula a través de un proceso denominado remodelación, que implica la resorción y la síntesis de hueso (Boyle, W. J., et al., *Nature*, 2003, 423, 337-342). Se ha detectado la expresión del receptor CB<sub>2</sub> en osteoclastos y células precursoras osteoblásticas, y la administración de un agonista de CB<sub>2</sub> a ratones causó un aumento dependiente de la dosis de la formación ósea (Grotenhermen, F. y Muller-Vahl, K., *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, 4(12), 2367-2371). Se ha demostrado que los agonistas inversos de cannabinoides, incluyendo el agonista inverso SR144528 selectivo de CB<sub>2</sub>, inhiben la actividad de los osteoclastos y revierten la pérdida ósea inducida por ovariectomía en ratones, que es un modelo para la osteoporosis post-menopáusica (Ralston, S. H., et al., *Nature Medicine*, 2005, 11, 774-779). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, osteoartritis, y los trastornos óseos.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y es la principal causa de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Los receptores CB<sub>2</sub> se han detectado en las placas ateroscleróticas tanto humanas como de ratón. La administración de dosis bajas de THC a ratones con el gen de la apolipoproteína E desactivado redujo la progresión de las lesiones ateroscleróticas, y estos efectos fueron inhibidos por el antagonista selectivo de CB<sub>2</sub> SR144528 (Steffens, S., et al., *Nature*, 2005, 434, 782-786). Por lo tanto, los compuestos con actividad en el receptor CB<sub>2</sub> pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Los receptores CB<sub>2</sub> son expresados en las células malignas del sistema inmunitario y la elección como diana de los receptores CB<sub>2</sub> para inducir la apoptosis puede constituir un enfoque novedoso para el tratamiento de tumores malignos del sistema inmunitario. Los agonistas selectivos de CB<sub>2</sub> inducen la regresión de gliomas malignos (Sanchez, C, et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 5784-5789), carcinomas cutáneos (Casanova, M. L., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 43-50), y linfomas (McKallip, R. J., et al., *Blood*, 2002, 15(2), 637-634). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad como agentes anticancerosos contra tumores de origen inmunitario.

Se ha demostrado que la activación de receptores CB<sub>2</sub> protege el corazón contra los efectos deletéreos de la isquemia y la reperfusión (Lepicier, P., et al, *Brit J. Pharm* 2003, 139, 805-815; Bouchard, J. F., et al, *Life Sci* 2003, 72, 1859-1870; Filippo, C. D., et al., *J. Leukoc. Biol.* 2004, 75, 453-459). Por lo tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> pueden tener utilidad para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de infarto de miocardio.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el estado y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente

la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los ingredientes activos para lograr la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la administración de las composiciones descritas en la presente memoria todos los días (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período de días, semanas, meses o más tiempo. En particular, el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas puede necesitar tal administración repetida o crónica de las composiciones descritas en la presente memoria. Los compuestos de la invención pueden ser más eficaces después de la administración repetida o crónica de manera que las dosis terapéuticamente eficaces en la administración repetida o crónica pueden ser menores que la dosis terapéuticamente eficaz de una sola administración.

Los presentes compuestos también se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del presente compuesto significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones será decidida por el médico a cargo dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se vaya 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 tiempo de administración, la ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar solos, o combinados con uno o más de otros compuestos de la invención (es decir, co-administrar) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno, opiode tal como, pero no limitado a, morfina), o con uno o más fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los AINE adecuados incluyen, pero no se limitan a, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina y zomepiraco. En ciertas realizaciones, el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) es ibuprofeno. La terapia combinada incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene uno o más de los compuestos y uno o más agentes farmacéuticos adicionales; así como la administración de los compuestos y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar juntos al paciente un compuesto de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en una composición de dosificación oral única que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o cápsula; o se puede administrar cada ingrediente activo en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (p. ej., simultáneamente) o en tiempos escalonados por separado (p. ej., secuencialmente).

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano u otro animal oscila de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,03 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. Se entiende que la dosis diaria eficaz puede variar con la duración del tratamiento.

#### e. Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden los presentes compuestos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente memoria, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, solos o combinados con uno o más analgésicos (p. ej., acetaminofeno), o combinados con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o una combinación de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (p. ej. en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólidos, semi-sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como también pueden estar presentes en la composición otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

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

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende en ese caso de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de

la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de retención de humedad tales como alcohol cetílico y monoestearato 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, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando portadores tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Éstos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los portadores mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente 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, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes de retención de humedad, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados o portadores tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los presentes compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizados por separado o juntos.

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

Las formas de dosificación para la administración tópica incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto o los compuestos activos se pueden mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y conservantes, tampones o propelentes necesarios cualesquiera que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las disoluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos se pueden utilizar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1 y siguientes). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos alcalinos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de los ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición de álcalis se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amonio cuaternario y de amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de álcalis incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" según se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuado para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido.

Se contemplan en la presente memoria compuestos de la invención formados por medios sintéticos o formados por biotransformación in vivo de un profármaco.

Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

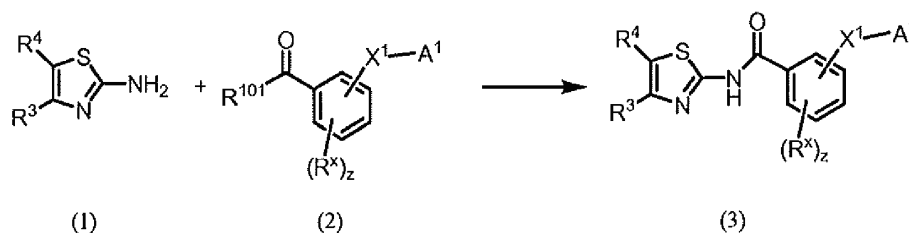
#### f. Síntesis general

Los compuestos descritos en la presente memoria cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos están incluidos dentro del alcance de esta solicitud. La preparación de los compuestos mediante procedimientos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

Los compuestos se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que los grupos A, X<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>x</sup>, y z tienen los significados establecidos en la sección del Compendio a menos que se indique lo contrario, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1-5.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, EtOAc para acetato de etilo, Et<sub>3</sub>N para trietilamina, MeOH para metanol y THF para tetrahidrofurano.

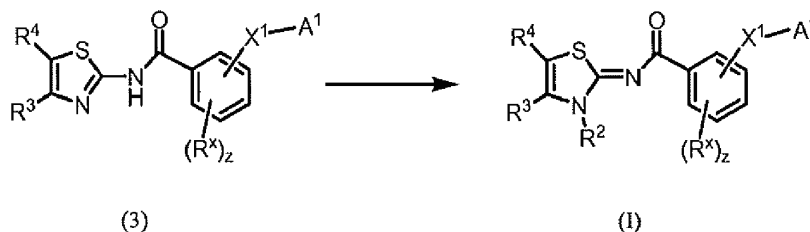
Esquema 1



5 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1) que contiene un grupo amina cuando se tratan con compuestos de fórmula (2), en donde R<sup>101</sup> es cloro o -OH en condiciones de acoplamiento conocidas por un experto en la técnica, proporcionarán compuestos de fórmula (3). Las condiciones típicas para la reacción de los compuestos de fórmula (2) en donde R<sup>101</sup> es cloro y los compuestos de fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a agitar una mezcla equimolar de los compuestos en disolventes tales como cloroformo, diclorometano o THF en presencia de una base tal como, pero no limitada a diisopropiletilamina a 0-30°C durante 8-24 horas. Las condiciones de acoplamiento ácidas de compuestos de fórmula (2), en donde R<sup>101</sup> es -OH y los compuestos de fórmula (1), incluyen agitación una mezcla equimolar de los compuestos con un reactivo de acoplamiento tal como, pero no limitado a cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), junto con un agente de acoplamiento auxiliar tal como pero no limitado a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia o ausencia de una base tal como, pero no limitada a N-metilmorfolina, diisopropiletilamina en disolventes tales como, pero no limitados a, THF, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, piridina y cloroformo. Las reacciones típicas pueden llevarse a cabo entre 0-65°C o pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas para facilitar el acoplamiento.

20

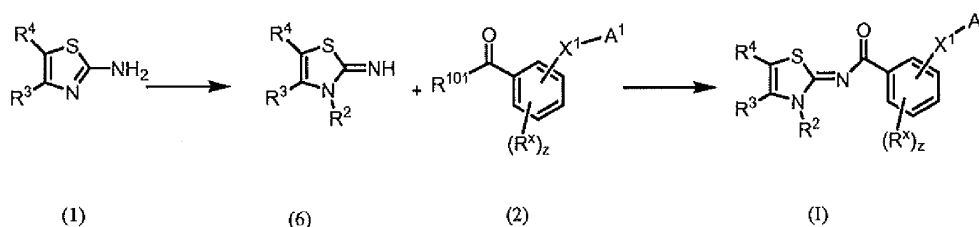
Esquema 2



25 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I). Las condiciones típicas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de fórmula (3) con hidruro de sodio en DMF a 0°C, seguido de la adición de reactivos tales como R<sup>2</sup>-Y, en donde Y es cloro, bromo, yodo, mesilo o triflato. Alternativamente, otras bases tales como hidróxido de potasio o terc-butóxido de potasio en una mezcla de THF y DMF, seguido de tratamiento con R<sup>2</sup>-Y también proporcionarán compuestos de fórmula (I). Los compuestos (3) también se pueden convertir en compuestos (I) utilizando condiciones de transferencia de fase, por ejemplo, por calentamiento a reflujo del compuesto (3) con compuestos de fórmula R<sup>2</sup>-Y en tolueno en presencia de una base como carbonato de potasio y agentes de transferencia de fase como yoduro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio y similares.

30

Esquema 3



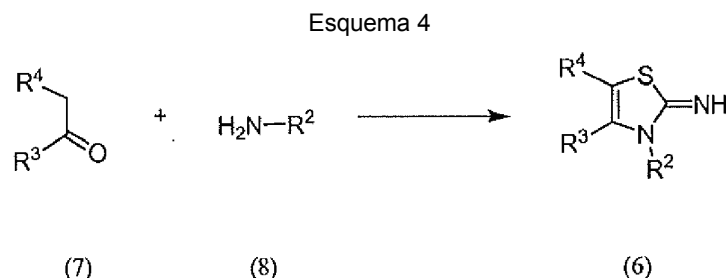
35

40 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo con los métodos esbozados en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (1) cuando se tratan con hidruro de sodio en DMF a 0°C, seguido de la adición de reactivos tales como R<sup>2</sup>-Y, en donde R<sup>2</sup> se define como en la fórmula (1) e Y es cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo o triflato proporcionarán compuestos de fórmula (6). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) se pueden calentar en estado puro o en presencia de una cantidad mínima de disolvente para facilitar la



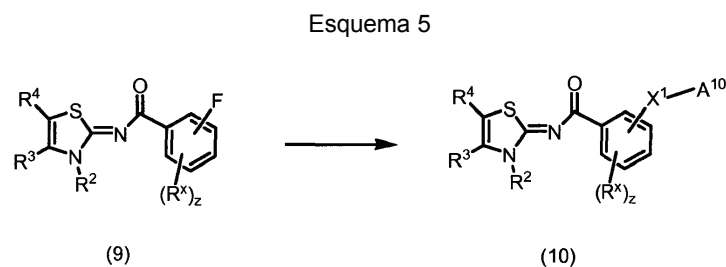
mezcla con compuestos de fórmula  $R^2$ -Y para obtener compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (6) se pueden aislar en forma de una sal o de una base libre. El tratamiento de los compuestos de fórmula (6) con compuestos de fórmula (2) en donde  $R^{101}$  es cloro o -OH, en condiciones de acoplamiento como se esboza en el Esquema 1 genera compuestos de fórmula (1).

5



Los compuestos de fórmula (6) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia esbozada en el Esquema 4. Los compuestos de carbonilo (7) se pueden hacer reaccionar a temperatura ambiente con compuestos amino (8) en disolventes tales como, pero no limitados a, acetonitrilo, tetrahidrofurano o cloruro de metileno durante 1-24 horas en presencia de un agente deshidratante tal como, pero no limitado a, tamices moleculares 4 A, seguido de la adición de tiocianato de potasio y yodo calentando a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4-24 horas para proporcionar los compuestos (6).

15



Los compuestos de fórmula (9) se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 1-4. Los compuestos de fórmula (10) en donde  $X^1$  es O o N(H) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (9) por medio de reacción con  $HX^1-A^{10}$ , en presencia de una base tal como, pero no limitada a, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida; en donde  $A^{10}$  es  $A^1$ , o un derivado de  $A^1$  que contiene un grupo protector adecuado unido a un grupo funcional presente en  $A^1$ . Para los grupos  $A^{10}$  que contienen un grupo protector, tales grupos pueden eliminarse mediante técnicas químicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica; ejemplos de las cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* Química (3ª ed.), John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Después de la eliminación de cualquier grupo protector, las moléculas pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la invención utilizando mecanismos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como alquilación, acilación, aminación reductiva, sulfonilación, oxidación, reducción y similares.

20

25

30

Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no se debe considerar que limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

35

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reaccionantes concretos empleados y los sustituyentes presentes en los reaccionantes utilizados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por un experto normal en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos. Las reacciones pueden ser elaboradas de la manera convencional, p. ej. eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de partida y reactivos están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales disponibles comercialmente utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

45

Las experimentaciones rutinarias, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado de la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y PGM Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). La síntesis de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

Las sustancias de partida, si no están disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados de técnicas químicas orgánicas convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos de síntesis.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente memoria utilizando una sustancia de partida ópticamente activa (preparada, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios utilizando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

Del mismo modo, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un isómero geométrico puro como sustancia de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o de los intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como la separación cromatográfica.

#### g. Ejemplos

De los siguientes Ejemplos 1-84, los Ejemplos 39, 40, 65, 75, 76, 78, 79, 80, 83 y 84 son compuestos de acuerdo con la invención.

#### Ejemplo 1

2-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

#### Ejemplo 1A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Al Ejemplo 22A (3,0 g, 8,15 mmoles) y trietilamina (3,41 mL, 24,44 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,481 mL, 9,78 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)/100 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano en gradiente de 10-50%) proporcionó 2,9 g (83%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 1,60-2,01 (m, 4 H), 3,60-3,71 (m, 1 H), 3,74-3,87 (m, 1 H), 4,18-4,40 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 7,47-7,59 (m, 1 H), 7,88-7,97 (m, 1 H), 8,31 (dd, J= 6,74, 2,78 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1B

(2R)-2-[[2-[[[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-trifluorometil]fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 1A (430 mg, 1,0 mmoles) en THF (10 mL), terc-butóxido de sodio (192 mg, 2,0 mmoles) y (R) terc-butil-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de metilo (374 mg, 2,0 mmoles) se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano en gradiente de 5-40%) proporcionó 484 mg (81%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,33-1,37 (m, 9 H), 1,40 (s, 9 H), 1,59-2,40 (m, 6 H), 3,68-3,92 (m, 5 H), 4,8-4,31 (m, 2 H), 4,39-4,56 (m, 3 H), 6,86 (s, 1 H), 7,10 (d, J= 8,33 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J= 8,72, 2,78 Hz, 1 H), 8,15 (d, J= 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1C

2-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

5 La mezcla del Ejemplo 1B (472 mg, 0,79 mmoles) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (608 µl, 7,9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea en gradiente (gel de sílice, disolvente A al 5-30% en EtOAc, disolvente A: MeOH (10):Et<sub>3</sub>N (1)) proporcionó 330,5 mg (84%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,56-2,00 (m, 4 H), 2,03-2,34 (m, 2 H), 3,23-3,35 (m, 2 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 2 H), 4,03-4,34 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 7,32 (d, J= 8,81 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J= 8,98, 2,20 Hz, 1 H), 7,98 (d, J= 2,37 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

15 2-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 2A

20 (2S)-2-[[2-[(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

25 La mezcla de (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (374 mg, 2,0 mmoles) y terc-butóxido de sodio (192 mg, 2,0 mmoles) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió el Ejemplo 1A (430 mg, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó durante otra hora y se controló mediante LC/MS. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, disolvente A al 5-30% en EtOAc, disolvente A: MeOH (10):Et<sub>3</sub>N (1)) proporcionó 538 mg (90%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29-1,32 (m, 9 H), 1,37 (s, 9 H), 1,5-2,31 (m, 6 H), 3,42-3,85 (m, 5 H), 4,6-4,30 (m, 3H), 4,42-4,45 (m, 2 H), 4,70-4,74 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 2 H), 7,74 (dd, J= 8,92, 2,18 Hz, 1 H), 7,99 (d, J= 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2B

35 2-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

40 La mezcla del Ejemplo 2A (478 mg, 0,8 mmoles) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (616 µl, 8,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea gradiente (gel de sílice, 5-30% (Et<sub>3</sub>N:MeOH, 1:10)/EtOAc) proporcionó 340 mg (85%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,55-1,98 (m, 4 H), 2,04-2,34 (m, 2 H), 3,25-3,51 (m, 1 H), 3,59-3,87 (m, 4 H), 4,01-4,39 (m, 6 H), 7,26 (s, 1 H), 7,32 (d, J= 8,73 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J= 8,73, 2,78 Hz, 1 H), 7,98 (d, J= 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 3

N-[(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilazetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

50 Al Ejemplo 2B (200 mg, 0,4 mmoles) y acetato de sodio (33 mg, 0,4 mmoles) en MeOH (6 mL) se les añadieron formaldehído (48,3 mg, 1,6 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (341 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N (90:10:0,5)) proporcionó 187 mg (91%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,56-2,02 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1 H), 3,11-3,25 (m, 2 H), 3,58-3,85 (m, 2 H), 3,97-4,37 (m, 5 H), 7,16-7,33 (m, 2 H), 7,73 (dd, J= 8,73, 2,38 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4

60 N-[(2Z)-5-terc-butí-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-piperidín-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 4A

(2S)-2-[[2-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y (S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento de 83% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 9 H), 1,43 (m, 9 H), 1,52-1,70 (m, 6 H), 1,73-1,94 (m, 2 H), 1,96-2,13 (m, 2 H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,71-3,91 (m, 2 H), 3,96-4,30 (m, 5 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 4,57 (dd,  $J= 8,48, 4,75$  Hz, 1 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,59 (dd,  $J= 8,99, 2,20$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J= 2,03$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 4B

N-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S)-piperidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

15

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 4A con un rendimiento de 91% utilizando el método del Ejemplo 1C. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,01-1,39 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,45-2,01 (m, 8 H), 2,56 (d,  $J= 2,78$  Hz, 1 H), 2,80-2,90 (m, 1 H), 2,96 (d,  $J= 11,50$  Hz, 1 H), 3,61-3,70 (m, 1 H), 3,74-3,92 (m, 2 H), 4,4 - 4,13 (m, 1 H), 4,17-4,33 (m, 3 H), 7,25-7,33 (m, 2 H), 7,74 (dd,  $J= 8,72, 2,38$  Hz, 1 H), 8,02 (d,  $J= 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 5

N-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 4B con un rendimiento de 90% utilizando el método descrito en el Ejemplo 3. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 - 1,30 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,36-2,08 (m, 9 H), 2,17 - 2,30 (m, 4 H), 2,67-2,78 (m, 1 H), 3,59-3,72 (m, 1 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,93 (dd,  $J= 9,91, 5,95$  Hz, 1 H), 4,16-4,33 (m, 4 H), 7,23-7,33 (m, 2 H), 7,73 (dd,  $J= 8,92, 2,58$  Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J= 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 540 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 6

N-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2R)-piperidin-2-ilmetoxil]-5-(trifluorometil)benzamida

35

Ejemplo 6A

(2R)-2-[[2-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

40

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y (R)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento de 90% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 9 H), 1,40-1,45 (m, 9 H), 1,50-1,66 (m, 6 H), 1,73-1,90 (m, 2 H), 1,92-2,10 (m, 2 H), 2,80-2,95 (m, 1 H), 3,71-3,91 (m, 2 H), 3,96-4,30 (m, 5 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 4,57 (dd,  $J= 8,48, 4,75$  Hz, 1 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,59 (dd,  $J= 8,99, 2,20$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J= 2,03$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 6B

N-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2R)-piperidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

50

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 6A con un rendimiento de 93% utilizando el método del Ejemplo 1C. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,99-1,30 (m, 3 H), 1,32 (s, 9 H), 1,44-2,00 (m, 7 H), 2,33 (s, 1 H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1 H), 2,95 (d,  $J= 11,90$  Hz, 1 H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 3,73-3,91 (m, 2 H), 4,07 (dd,  $J= 9,52, 4,76$  Hz, 1 H), 4,18-4,34 (m, 3 H), 7,25-7,33 (m, 2 H), 7,74 (dd,  $J= 8,92, 2,58$  Hz, 1 H), 8,01 (d,  $J= 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 7

N-[[[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 6B con un rendimiento de 90% utilizando el método del

Ejemplo 3. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15-1,32 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,37-2,07 (m, 9 H), 2,17-2,32 (m, 4 H), 2,73 (dd, *J* = 7,34, 3,77 Hz, 1 H), 3,66 (t, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 3,71-3,85 (m, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 10,11, 5,75 Hz, 1 H), 4,13-4,34 (m, 4 H), 7,20-7,38 (m, 2 H), 7,73 (dd, *J* = 8,92, 2,58 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 8

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-1-metilazetidín-2-il]metoxi-5-trifluorometil)benzamida

10

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1C con un rendimiento de 88% utilizando el método del Ejemplo 3. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,53-2,05 (m, 7 H), 2,21 (s, 3 H), 2,65-2,78 (m, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 2 H), 3,59-3,72 (m, 1 H), 3,72-3,85 (m, 1 H), 3,98-4,35 (m, 5 H), 7,20-7,32 (m, 2 H), 7,73 (dd, *J* = 8,73, 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 9

2-(azetidín-3-ilmetoxi)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-trifluorometil)benzamida

20

Ejemplo 9A

3-[[2-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

25

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo con un rendimiento de 92% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H), 1,62-1,73 (m, 1 H), 1,76-1,95 (m, 2 H), 2,1-2,11 (m, 1 H), 2,98-3,13 (m, 1 H), 3,74-3,88 (m, 4 H), 4,03-4,32 (m, 6 H), 4,41 (dd, *J* = 13,48, 2,78 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,03 (d, *J* = 8,33 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8,72, 2,38 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 598 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 9B

2-(azetidín-3-ilmetoxi)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

35

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 9A con un rendimiento de 94% utilizando el método del Ejemplo 1C. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,58-1,72 (m, *J* = 12,89, 5,76 Hz, 1 H), 1,75-2,00 (m, 4 H), 2,96-3,10 (m, *J* = 5,76 Hz, 1 H), 3,50 (dd, *J* = 8,31, 5,59 Hz, 2 H), 3,59-3,71 (m, 2 H) 3,71-3,84 (m, 2 H), 4,18-4,35 (m, 5 H), 7,29 (s, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 10

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-piperidín-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45

Ejemplo 10A

(3R)-3-[[2-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

50

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y (R)-3-(hidroximetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (Ennova MedChem Group) con un rendimiento de 75% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89-1,30 (m, 4 H), 1,21-1,44 (m, 18 H), 1,55-1,96 (m, 6 H), 2,59-2,84 (m, 2 H), 3,55-4,09 (m, 6 H), 4,15-4,33 (m, 2 H), 7,21-7,32 (m, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 8,72, 2,38 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 626 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 10B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-piperidín-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 10A con un rendimiento de 95% utilizando el método del Ejemplo 1C. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11-1,53 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,56-1,71 (m, 2 H), 1,74-2,11

(m, 6 H), 2,43-2,66 (m, 2 H), 2,87-2,99 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,89-4,10 (m, 2 H), 4,11-4,36 (m, 3 H), 7,19-7,33 (m, 2 H), 7,75 (dd,  $J = 8,72, 2,38$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 11

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 10B con un rendimiento de 91% utilizando el método del Ejemplo 3. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84-1,20 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,38-2,04 (m, 10 H), 2,10 (s, 3 H), 2,70-2,84 (m, 1 H), 3,56-3,70 (m, 1 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 3,86-4,08 (m, 2 H), 4,13-4,37 (m, 3 H), 7,20-7,34 (m, 2 H), 7,72 (dd,  $J = 8,65, 1,86$  Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  540 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 12

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metilazetidín-3-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 9B con un rendimiento de 91% utilizando el método del Ejemplo 3. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,54-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,96 (m, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,69-2,83 (m, 1 H), 3,01 (t,  $J = 6,35$  Hz, 2 H), 3,26 (t,  $J = 7,14$  Hz, 2 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 4,15-4,34 (m, 5 H), 7,22-7,33 (m, 2 H), 7,74 (dd,  $J = 8,72, 1,98$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 13

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-piperidin-3-ilmetoxi]-1-5-(trifluorometil)benzamida

30

Ejemplo 13A

(3S)-3-[[2-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y (S)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con un rendimiento de 70% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,38-1,48 (m, 9 H), 1,51-2,17 (m, 9 H), 2,71-2,91 (m, 2 H), 3,72-4,32 (m, 8 H), 4,42 (dd,  $J = 13,56, 2,71$  Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,99 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H), 7,58 (dd,  $J = 8,65, 1,86$  Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  626 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 13B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-piperidin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 13A con un rendimiento de 93% utilizando el método del Ejemplo 1C. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,05-1,46 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,52-1,70 (m, 2 H), 1,75-1,97 (m, 7 H), 2,26-2,44 (m, 1 H), 2,78-2,94 (m, 1 H), 3,09 (dd,  $J = 11,70, 2,97$  Hz, 1 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 3,87-4,06 (m, 2 H), 4,16-4,33 (m, 3 H), 7,21-7,30 (m, 2 H), 7,73 (dd,  $J = 8,73, 2,38$  Hz, 1 H), 7,98 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>.

50

Ejemplo 14

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 13B con un rendimiento de 75% utilizando el método del Ejemplo 3. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-1,14 (m, 1 H), 1,32 (s, 9 H), 1,39-2,04 (m, 10 H), 2,10 (s, 3 H), 2,55-2,66 (m, 1 H), 2,68-2,86 (m, 1 H), 3,57-3,70 (m, 1 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 3,86-4,06 (m, 2 H), 4,11-4,33 (m, 3 H), 7,20-7,32 (m, 2 H), 7,73 (dd,  $J = 8,72, 2,38$  Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J = 1,98$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  540 (M+H)<sup>+</sup>.

60

Ejemplo 15

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-5-

(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 16B con un rendimiento de 89% utilizando el método del Ejemplo 3. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18-1,41 (m, 11 H), 1,54-2,01 (m, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,75 (d,  $J=10,85$  Hz, 2 H), 3,66 (t,  $J=7,46$  Hz, 1 H), 3,71-3,86 (m, 1 H), 3,95 (d,  $J=6,10$  Hz, 2 H), 4,13-4,35 (m, 3 H), 7,17-7,38 (m, 2 H), 7,72 (dd,  $J=8,65, 1,86$  Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J=2,71$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  540 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 16

10 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(piperidin-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 16A

15 4-[[2-[[[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 1A y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo con un rendimiento de 71% utilizando el método del Ejemplo 1B. RMN  $H^1$  (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 1,15-1,32 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H), 1,61-1,96 (m, 5 H), 1,99-2,14 (m, 2 H), 2,74 (t,  $J=12,49$  Hz, 2 H), 3,73-3,97 (m, 4 H), 4,06-4,32 (m, 4 H), 4,42 (dd,  $J=13,48, 2,78$  Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H) 6,99 (d,  $J=8,72$  Hz, 1 H), 7,58 (dd,  $J=8,73, 2,38$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J=2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  626 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 16B

25 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(piperidin-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se elaboró a partir del Ejemplo 16A con un rendimiento de 95% utilizando el método del Ejemplo 1C, RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,8-1,26 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,56-1,99 (m, 10 H), 2,98 (d,  $J=11,87$  Hz, 2 H), 3,58-3,83 (m, 1 H), 3,93 (d,  $J=6,78$  Hz, 2 H), 4,17-4,34 (m, 3 H), 4,36-4,51 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 2 H), 7,72 (dd,  $J=8,82, 2,37$  Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J=2,37$  Hz, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  526 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 17

35 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol (109 mg, 0,94 mmoles) en THF (5 mL) se trató con KOtBu/THF 1 M (0,95 mL, 0,944 mmoles) y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución del Ejemplo 1A (190 mg, 0,47 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de NH $_4$ Cl, se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y salmuera, se secó (MgSO $_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de Analogix®Intelliflash280 $^{TM}$  (SiO $_2$ , acetato de etilo al 0-60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento de 33%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 (s, 9 H), 1,50-1,66 (m, 1 H), 1,68-1,96 (m, 3 H), 3,55-3,84 (m, 5 H), 4,05-4,32 (m, 3 H), 5,29 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,52 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,79 (dd,  $J=9,0,2,2$  Hz, 1 H), 8,01 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH $_3$ )  $m/z$  523 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para C $_{25}$ H $_{29}$ F $_3$ N $_4$ O $_3$ S: C, 57,46; H, 5,59; N, 10,72. Encontrado: C, 56,96; H, 5,57; N, 10,46.

Ejemplo 18

50 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 1A y piridin-2-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H), 1,52-1,66 (m, 1 H), 1,67-1,95 (m, 3 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,69-3,85 (m, 1 H), 4,13-4,21 (m, 2 H), 4,21-4,31 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 7,29-7,41 (m, 2 H), 7,64 (d,  $J=7,8$  Hz, 1 H), 7,74 (dd,  $J=9,0, 2,2$  Hz, 1 H), 7,80-7,90 (m, 1 H), 8,04 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 8,58 (d,  $J=4,1$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH $_3$ )  $m/z$  520 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para C $_{26}$ H $_{28}$ F $_3$ N $_3$ O $_3$ S: C, 60,10; H, 5,43; N, 8,09. Encontrado: C, 60,10; H, 5,44; N, 7,87.

Ejemplo 19

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 1A y pirazin-2-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26-1,40 (m, 9 H), 1,50-1,66 (m, 1 H), 1,67-1,95 (m, 3 H), 3,53-3,69 (m, 1 H), 3,69-3,84 (m, 1 H), 4,04-4,41 (m, 3 H), 5,45 (s, 2 H), 7,21-7,33 (m, 1 H), 7,43 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 7,79 (dd,  $J=8,9, 2,2$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 8,57-8,75 (m, 2 H), 8,98 (s, 1 H). EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  521 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $C_{25}H_{27}F_3N_4O_3S$ : C, 57,68; H, 5,23; N, 10,76. Encontrado: C, 57,72; H, 5,17; N, 10,45.

## Ejemplo 20

10 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-oxidopiridin-2-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 1A y N-óxido de piridin-2-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 (s, 9 H), 1,49-1,69 (m, 1 H), 1,67-1,97 (m, 3 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,69-3,84 (m, 1 H), 4,13-4,37 (m, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,32-7,50 (m, 3 H), 7,70-7,86 (m, 2 H), 8,13 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 8,29-8,44 (m, 1 H). EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  535 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $C_{26}H_{28}F_3N_3O_4S$ : C, 57,34; H, 5,37; N, 7,72. Encontrado: C, 57,44; H, 5,28; N, 7,50.

## Ejemplo 21

20 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(piridin-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 1A y piridin-3-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H), 1,47-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,95 (m, 3 H), 3,53-3,88 (m, 2 H), 4,05-4,33 (m, 3 H), 5,35 (s, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,32-7,52 (m, 2 H), 7,78 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,84-7,98 (m, 1 H), 8,03 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 8,54 (dd,  $J=4,7, 1,7$  Hz, 1 H), 8,74 (d,  $J=1,7$  Hz, 1 H). EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  520 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $C_{26}H_{28}F_3N_3O_3S$ : C, 60,10; H, 5,43; N, 8,09. Encontrado: C, 60,15; H, 5,40; N, 7,70

## Ejemplo 22

30 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 22A

Hidroyoduro (R)-5-terc-butil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

A una solución de 3,3-dimetilbutanal (9,90 g, 99 mmoles) en acetonitrilo (60 mL) se le añadieron tamices moleculares (8 g) y (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (10 g, 99 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se filtró a través de celite. Al producto filtrado se le añadió tiocianato de potasio (12,78 g, 131 mmoles). La temperatura se ajustó a 50°C y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. Después, se añadió yodo (25,09 g, 99 mmoles) a la mezcla y se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a la mezcla se le añadió meta-bisulfito de sodio al 20% (100 mL) y se agitó durante 30 min. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 X 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El residuo se recogió en diclorometano (20 mL) y acetato de etilo (80 mL), la mezcla se calentó a 40°C, se sometió a ultrasonidos, y se enfrió a entre 0-10°C. El sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo frío para obtener el compuesto del título (18,2 g, 50%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,27 (s, 9 H) 1,48-1,61 (m, 1 H) 1,78-1,93 (m, 2 H) 1,94-2,07 (m, 1 H) 3,62-3,71 (m, 1 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,92-4,08 (m, 2 H) 4,11-4,20 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 9,39 (s, 2 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  241 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 22B

55 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 22A (6 g, 24,96 mmoles) en diclorometano (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió trietilamina (8,70 mL, 62,4 mmoles), seguido de la adición de cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (3,78 mL, 24,96 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 0-30% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido viscoso (7,14 g, rendimiento de 66,4%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H) 1,62-1,72 (m, 1 H) 1,78-1,88 (m, 2 H) 1,89-1,99 (m, 1 H) 3,62-3,70 (m, 1 H) 3,75-3,83 (m, 1 H) 4,22-4,29 (m, 2 H) 4,29-4,37 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,48-7,57 (m, 1 H) 7,86-7,97 (m, 1 H) 8,31



(dd,  $J=78, 2,37$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$ 431 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22C

5 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxil-5-(trifluorometil)benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (176 mg, 1,74 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL). Se añadió *t*-butóxido de sodio (176 mg, 1,83 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de añadir el Ejemplo 22B (375 mg, 0,87 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y se agitó durante 2 horas. La reacción se sofocó con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, hexanos al 0-30% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, rendimiento de 47%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,59-1,68 (m, 1 H) 1,75-2,00 (m, 7 H) 3,60-3,69 (m, 2 H) 3,70-3,82 (m, 2 H) 4,4-4,10 (m, 2 H) 4,11-4,24 (m, 3 H) 4,25-4,32 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J=8,82$  Hz, 1 H) 7,73 (dd,  $J=8,65, 1,87$  Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J=2,37$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$ 513 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58,58; H, 6,1; N, 5,47. Encontrado: C, 58,34; H, 6,22; N, 5,28.

#### 20 Ejemplo 23

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo (S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol con un rendimiento de 39%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,57-1,68 (m, 1 H) 1,75-2,01 (m, 7 H) 3,61-3,68 (m, 2 H) 3,71-3,80 (m, 2 H) 4,3-4,11 (m, 2 H) 4,15-4,30 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J=8,72$  Hz, 1 H) 7,73 (dd,  $J=8,73, 2,38$  Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J=2,38$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  513 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58,58; H, 6,1; N, 5,47. Encontrado: C, 58,43; H, 6,23; N, 5,30.

#### Ejemplo 24

35 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y el residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>; gradiente de elución a lo largo de 25 min con disolventes A:B (100:0 a 90:10); disolvente A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; disolvente B = NH<sub>3</sub>/MeOH 7 M (1):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9)). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,55-1,69 (m, 4 H) 1,78-1,83 (m, 2 H) 1,85-1,95 (m, 2 H) 2,17 (c,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,58-2,61 (m, 1 H) 2,88-2,97 (m, 1 H) 3,61-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,93-4,01 (m, 1 H) 4,3-4,7 (m, 1 H) 4,17-4,22 (m, 2 H) 4,22-4,32 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d,  $J=8,82$  Hz, 1 H) 7,72 (dd,  $J=8,82, 2,03$  Hz, 1 H) 7,92 (d,  $J=2,37$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 0,1 EtOAc: C, 58,79; H, 6,39; N, 8,10. Encontrado: C, 59,15; H, 6,79; N, 8,01.

#### 45 Ejemplo 25

50 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

#### Ejemplo 25A

55 (2R)-2-[[2-[[[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo (R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol con un rendimiento de 40%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,39 (s, 9 H) 1,59-1,73 (m, 2 H) 1,76-1,85 (m, 2 H) 1,89-1,99 (m, 4 H) 3,16-3,27 (m, 2 H) 3,60-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,97-4,11 (m, 2 H) 4,15-4,30 (m, 4 H) 7,26 (s, 1 H) 7,30-7,33 (m, 1 H) 7,72 (dd,  $J=8,82, 2,03$  Hz, 1 H) 7,91-7,94 (m, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  612 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 25A (440 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se recogió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 10-100% (A) y acetato de amonio 10 mM en agua (B), a una velocidad de 2,0 mL/min (A al 10% 0-0,1 min, A al 10-100% 0,1-2,6 min, A al 100% 2,6-2,9 min, A al 100-10% 2,9-3,0 min. Retraso post-ronda de 0,5 min) para obtener el compuesto del título (350 mg, 95%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,39-1,53 (m, 1 H) 1,57-1,69 (m, 1 H) 1,76-1,95 (m, 5 H) 2,40-2,46 (m, 1 H) 2,63-2,74 (m, 2 H) 2,80-2,89 (m, 2 H) 3,58-3,69 (m, 1 H) 3,75-3,82 (m, 1 H) 3,95-4,09 (m, 2 H) 4,18-4,31 (m, 3 H) 7,24-7,29 (m, 2 H) 7,74 (dd, *J* = 8,92, 2,58 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 25B (250 mg, 0,489 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadieron formaldehído (147 mg, 1,466 mmoles), ácido acético (29,3 mg, 0,489 mmoles), y triacetoxihidrobórato de sodio (311 mg, 1,466 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sofocó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>; elución en gradiente a lo largo de 25 min con disolventes A:B (100:0 a 90:10); disolvente A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; disolvente B = NH<sub>3</sub>/MeOH 7M (1): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (190 mg, 0,361 mmol, rendimiento de 74,0%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,53-1,68 (m, 4 H) 1,76-1,85 (m, 2 H) 1,85-1,96 (m, 2 H) 2,12-2,21 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,56-2,60 (m, 1 H) 2,88-2,96 (m, 1 H) 3,60-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,93-4,00 (m, 1 H) 4,02-4,09 (m, 1 H) 4,18-4,22 (m, 2 H) 4,23-4,32 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d, *J* = 8,72 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,72, 2,38 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 526 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 58,41; H, 6,60; N, 7,86; Encontrado: C, 58,38; H, 6,84; N, 7,68.

## Ejemplo 27

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il) metanol y el residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>; gradiente de elución a lo largo de 25 min con solventes A:B (100:0 a 90:10); disolvente A = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; disolvente B = NH<sub>3</sub>/MeOH 7M (1):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9)) con un rendimiento de 64%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,44-1,53 (m, 1H) 1,54-1,66 (m, 4 H) 1,78-1,92 (m, 4 H) 1,98-2,06 (m, 2 H) 2,12-2,20 (m, 4 H) 2,87-2,95 (m, 1 H) 3,60-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 4,10-4,15 (m, 2 H) 4,18-4,20 (m, 2 H) 4,24-4,33 (m, 1 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 7,72 (dd, *J* = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 540 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 0.2 H<sub>2</sub>O: C, 59,69; H, 6,75; N, 7,73. Encontrado: C, 59,66; H, 6,68; N, 6,59.

## Ejemplo 28

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 28A

(3R)-3-[[2-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo ((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol con un rendimiento de 67%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,38-1,39 (m, 9 H) 1,57-1,68 (m, 1 H) 1,74-1,84 (m, 3 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 3,8-3,10 (m, 1 H) 3,16-3,27 (m, 2 H) 3,37-3,48 (m, 1 H) 3,61-3,68 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 4,2-4,17 (m, 2 H) 4,19-4,23 (m, 2 H) 4,25-4,30 (m, 2 H) 7,24-7,27 (m, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J* = 8,82, 2,03 Hz, 1 H) 7,98-8,01 (m, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 612 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 28B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 25B, sustituyendo el Ejemplo 28A por el Ejemplo 25A con un rendimiento de 87%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H) 1,61-1,73 (m, 1 H) 1,78-1,95 (m, 5 H) 2,5-2,19 (m, 1 H) 2,71-2,83 (m, 1 H) 3,2-3,15 (m, 1 H) 3,17-3,26 (m, 3 H) 3,62-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,83 (m, 1 H) 4,10-4,15 (m, 1 H) 4,17-4,33 (m, 4 H) 7,29 (d,  $J = 8,73$  Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,82 (dd,  $J = 8,72, 2,38$  Hz, 1 H) 8,23 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  512 (M+H) $^+$ .

10 Ejemplo 29

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

15 Ejemplo 29A

(3S)-3-[[2-[[[(2Z)-5-terc-butil-3-(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo ((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por (R)-(tetrahydrofuran-2-ilo)metanol con un rendimiento de 78%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,36-1,39 (m, 9 H) 1,57-1,71 (m, 2 H) 1,76-1,97 (m, 4 H) 3,8-3,11 (m, 1 H) 3,17-3,28 (m, 2 H) 3,35-3,46 (m, 1 H) 3,61-3,68 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 4,2-4,19 (m, 5 H) 4,24-4,32 (m, 1 H) 7,25-7,27 (m, 1 H) 7,29 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H) 7,74 (dd,  $J = 8,82, 2,03$  Hz, 1 H) 7,98-8,00 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  612 (M+H) $^+$ .

25 Ejemplo 29B

Ejemplo 29B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 (trifluorometil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 25B, sustituyendo el Ejemplo 29A por el Ejemplo 25A con un rendimiento de 89%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,30-1,34 (m, 9 H) 1,62-1,72 (m, 1 H) 1,76-1,97 (m, 5 H) 2,16-2,27 (m, 1 H) 2,66-2,82 (m, 2 H) 3,17-3,26 (m, 1 H) 3,27-3,40 (m, 2 H) 3,64-3,72 (m, 1 H) 3,73-3,81 (m, 1 H) 4,02-4,32 (m, 4 H) 7,24-7,35 (m, 2 H) 7,69-7,85 (m, 1 H) 7,85-8,27 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  512 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 30

40 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 28B por el Ejemplo 25B con un rendimiento de 91%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,44-1,57 (m, 1 H) 1,58-1,68 (m, 1 H) 1,78-1,93 (m, 4 H) 2,21 (s, 3 H) 2,26-2,42 (m, 3 H) 3,61-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,96-4,00 (m, 2 H) 4,18-4,23 (m, 2 H) 4,23-4,32 (m, 1 H) 7,24-7,30 (m, 2 H) 7,73 (dd,  $J = 8,82, 2,37$  Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  526 (M+H) $^+$ . Análisis calculado  $C_{26}H_{34}F_3N_3O_3S$  1,0  $H_2O$ : C, 57,44; H, 6,67; N, 7,73; Encontrado: C, 57,35; H, 6,31; N, 7,65.

50 Ejemplo 31

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 29B por el Ejemplo 25B con un rendimiento de 86%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,35 (s, 9 H) 1,61-1,72 (m, 1 H) 1,78-1,88 (m, 4H) 1,91-1,99 (m, 1 H) 2,16-2,26 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,70-2,81 (m, 2 H) 2,87-2,94 (m, 2 H) 3,64-3,71 (m, 1 H) 3,77-3,84 (m, 1 H) 4,14-4,16 (m, 2 H) 4,24-4,32 (m, 3 H) 7,24-7,27 (m, 2 H) 7,74-7,77 (m, 1 H) 8,21-8,23 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  526 (M+H) $^+$ .

60

Ejemplo 32

2-[(4-benzilmorfolin-2-il)metoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 32A

(4-benzilmorfolin-2-il)metanol

5 A una solución de ácido 4-benzilmorfolin-2-carboxílico (5 g, 22,6 mmoles) y trietilamina (3,35 mL, 24 mmoles) en THF (100 mL) a -10°C en un matraz equipado con un condensador se le añadió clorocarbonato de etilo (2,5 g, 23 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó de -10°C a -5°C durante 20 min. Se añadió borohidruro de sodio (2,27 g, 60 mmoles) seguido de metanol (25 mL) desde la parte superior del condensador a tal velocidad que se mantuvo la temperatura entre 0-5°C. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente, se aciduló a pH 5 con la adición de ácido cítrico acuoso al 10%, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc) proporcionó 3 g del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 208 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 32B

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A sustituyendo (S)-5-*terc*-butil-3-(2-tetrahidrofuran-2-il)etil)tiazol-2(3H)-imina (preparada como se describe en el documento WO2009067613) por el ejemplo 22A. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) MI) 431 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 32C

25 2-[(4-benzilmorfolin-2-il)metoxi]-N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 32B (103 mg, 0,24 mmoles) y el Ejemplo 32A (50 mg, 0,24 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio 1N (0,24 mL, 0,24 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La purificación del residuo mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc-MeOH 9:1) proporcionó 130 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30-1,37 (m, 9 H), 1,57-1,69 (m, 1 H), 1,75-2,14 (m, 4 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,84 (d, J= 11,2 Hz, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 3,48-3,59 (m, 1 H), 3,66 (t, J= 7,5 Hz, 1 H), 3,73-3,84 (m, 3 H), 3,96-4,35 (m, 7 H), 7,17-7,33 (m, 6 H), 7,72 (dd, J= 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 618 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 33

40 2-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi]-N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 33A

45 (1R)-2-*terc*-butil-(dimetil)silil]oxi]-1-[[2-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]etilcarbamato de *terc*-butilo

50 Una mezcla del Ejemplo 32B (87 mg, 0,2 mmoles), (R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(hidroximetil)etilcarbamato de *terc*-butilo (62 mg, 0,2 mmoles) y *terc*-butóxido de potasio 1N en THF (0,2 mL, 0,2 mmoles) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 100 mg del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 33B

55 2-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi]N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

60 Una solución del Ejemplo 33A (100 mg, 0,14 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,1 mL, 1,1 mmoles). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 6:1) proporcionó 26 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 1,58-1,73 (m, 1 H), 1,75-2,04 (m, 3 H), 2,25-2,43 (m, 1 H), 3,08 (c, J= 5,6 Hz, 1 H), 3,36-3,53 (m, 3 H), 3,59-3,69 (m, 1 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,94-4,01 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 1 H), 4,19-4,36 (m, 3 H), 4,68 (t, J= 5,2

Hz, 1 H), 7,24-7,34 (m, 2 H), 7,76 (dd,  $J= 8,9, 2,2$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J= 2,4$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  502 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S • 0,5H<sub>2</sub>O: C 54,11, H 6,12, N 8,23. Encontrado: C 54,15, H 6,23, N 7,77.

## Ejemplo 34

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1,4-dimetilpiperazin-2-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 32B (108 mg, 0,25 mmoles) y (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metanol (72 mg, 0,5 mmoles) se procesó utilizando el método descrito en el Ejemplo 32B para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  ppm 1,17-1,26 (m, 9 H), 1,50-1,72 (m, 3 H), 1,86 (dd,  $J= 12,5, 6,1$  Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,31-2,55 (m, 7 H), 2,62 (d,  $J= 10,1$  Hz, 1 H), 2,74 (d,  $J= 11,3$  Hz, 1 H), 3,19 (d,  $J= 10,7$  Hz, 1 H), 3,65 (c,  $J= 7,2$  Hz, 1 H), 3,82 (c,  $J= 6,9$  Hz, 1 H), 4,16-4,38 (m, 3 H), 4,43-4,56 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,27 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1 H), 7,71-7,80 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  555 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-{2-[metil(fenil)amino]etoxi}-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo 2-(metil(fenil)amino)etanol por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,34 (s, 9 H), 1,53-1,69 (m, 1 H), 1,72-1,95 (m, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,59-3,82 (m, 4 H), 4,12-4,32 (m, 5 H), 6,58 (t,  $J= 7,29$  Hz, 1 H), 6,73 (d,  $J= 7,80$  Hz, 2 H), 7,6-7,13 (m, 2 H), 7,23-7,28 (m, 2 H), 7,71 (dd,  $J= 8,82, 2,37$  Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J= 2,37$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  562 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 36

2-(benciloxi)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por alcohol bencilico. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,27-1,38 (m, 9 H), 1,47-1,66 (m, 1 H), 1,66-1,90 (m, 3 H), 3,52-3,84 (m, 2 H), 4,10-4,31 (m, 3 H), 5,23-5,39 (m, 2 H), 7,19-7,45 (m, 5 H), 7,44-7,59 (m, 2 H), 7,73 (dd,  $J= 8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,87-8,07 (m, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  519 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,53; H, 5,64; N, 5,40. Encontrado: C, 65,52; H, 5,12; N, 3,49.

## Ejemplo 37

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(1,3-oxazol-5-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por oxazol-5-ilmetanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,29-1,41 (m, 9 H), 1,60-2,14 (m, 4 H), 3,66-3,97 (m, 2 H), 4,09-4,32 (m, 2 H), 4,37 (dd,  $J= 13,2, 2,7$  Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 6,79-6,96 (m, 1 H), 7,7-7,21 (m, 2 H), 7,54-7,67 (m, 1 H), 7,84-7,96 (m, 1 H), 8,26 (d,  $J= 2,0$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  510 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56,57; H, 5,14; N, 8,25. Encontrado: C, 56,54; H, 5,06; N, 8,11

## Ejemplo 38

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por tiazol-2-ilmetanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,25-1,40 (m, 9 H), 1,48-1,67 (m, 1 H), 1,67-1,93 (m, 3 H), 3,56-3,87 (m, 2 H), 4,08-4,33 (m, 3 H), 5,60 (s, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,42 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1 H), 7,66-7,93 (m, 3 H), 8,01 (d,  $J= 2,0$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 39

2-(2-terc-butilhidrazino)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 1A (300 mg, 0,7 mmoles), hidrocloreuro de terc-butilhidrazina (261 mg, 2,1 mmoles) y carbonato de potasio (385 mg, 2,8 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó a 40°C durante 24 horas. La mezcla se vertió

en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ) proporcionó 70 mg del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 (s, 9 H), 1,30-1,35 (m, 9 H), 1,63-2,04 (m, 4 H), 3,68 (t,  $J=6,7$  Hz, 1 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 4,18-4,39 (m, 3 H), 4,62 (s, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,46-7,60 (m, 2 H), 8,51 (d,  $J=1,6$  Hz, 1 H), 9,90 (s, 1 H), MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  499 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : C, 57,81 H, 6,67 N, 11,24. Encontrado: C, 58,22 H, 6,72 N, 10,98.

## Ejemplo 40

2-[2-(((Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 1A (203 mg, 0,47 mmoles), hidrazinocarboxilato de terc-butilo (187 mg, 1,42 mmoles) y carbonato de potasio (196 mg, 1,42 mmoles) en dioxano (15 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ) para proporcionar 40 mg del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,31-1,47 (m, 18 H), 1,64-2,04 (m, 4 H), 3,66 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 3,75-3,89 (m, 1 H), 4,23-4,40 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 6,99 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,65 (dd,  $J=8,9, 1,8$  Hz, 1 H), 8,43 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H). EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  543 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 41

N-[(Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 41A

N-(5-terc-butil-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A sustituyendo hidrobromuro de 5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-imina (preparado como se describe en el documento WO 2009067613) por el Ejemplo 22A. EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  405 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 41B

N-[(Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo el Ejemplo 41A por el Ejemplo 1A, y sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por pirazin-2-ilmetanol. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,26-1,40 (m, 9 H), 3,18-3,26 (m, 3 H), 3,66 (t,  $J=5,6$  Hz, 2 H), 4,30 (t,  $J=5,6$  Hz, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,43 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 7,79 (dd,  $J=8,7, 2,4$  Hz, 1 H), 8,09 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 8,54-8,75 (m, 2 H), 8,98 (s, 1 H). EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  495 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{Q}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 55,86; H, 5,10; N, 11,33. Encontrado: C, 55,80; H, 5,00; N, 11,38

## Ejemplo 42

N-[(Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por piridin-2-ilmetanol y el Ejemplo 1A por el Ejemplo 41A. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,27-1,39 (m, 9 H), 3,22 (s, 3 H), 3,67 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,29 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,29-7,41 (m, 2 H), 7,64 (d,  $J=7,8$  Hz, 1 H), 7,75 (dd,  $J=8,6, 1,9$  Hz, 1 H), 7,79-7,90 (m, 1 H), 8,03 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,58 (d,  $J=5,8$  Hz, 1 H). EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  494 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 58,41; H, 5,31; N, 8,51. Encontrado: C, 57,81; H, 4,93; N, 8,31.

Ejemplo 43

N-[(Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[[[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de (S)-5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-ona (108 mg, 0,84 mmoles) (Williams, P. D. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34, 887-900) en 5 mL de THF se le añadió terc-butóxido de sodio (100 mg, 1,05 mmoles). La mezcla se agitó a 22°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 5°C y se añadió una solución del Ejemplo 1A (180 mg, 0,42 mmoles) en 2 mL de THF. La mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas, a continuación a 22°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, se

## ES 2 545 655 T3

secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> utilizando Analogix® Intelliflash280™ (eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH al 10% y NH<sub>3</sub> 3N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: de 0 a 100%) para proporcionar el compuesto del título; RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,58-1,73 (m, 1 H), 1,74-2,14 (m, 4 H), 2,14-2,42 (m, 2 H), 2,44-2,64 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 3,72-3,91 (m, 2 H), 3,93-4,03 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*= 12,0, 4,8 Hz, 1 H), 4,14-4,32 (m, 3 H), 4,39 (dd, *J*= 13,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,99 (d, *J*= 8,7 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J*= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 44

10 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 44A

15 (Z)-2-(((S)-1-bencilpirrolidin-2-il)metoxi)-N-(5-terc-butil-3-((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo (S)-(-)-1-bencil-2-pirrolidinmetanol por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 1,55-1,68 (m, 3 H) 1,72-1,83 (m, 2 H) 1,84-1,98 (m, 2 H) 2,13-2,29 (m, 2 H) 2,72-2,80 (m, 1 H) 2,92-3,03 (m, 1 H) 3,59-3,68 (m, 1 H) 3,73-3,81 (m, 1 H) 3,99-4,07 (m, 2 H) 4,9-4,26 (m, 5 H) 7,19-7,24 (m, 6 H) 7,27-7,34 (m, 1H), 7,71 (dd, *J*= 8,92, 2,58 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*= 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 602 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 44B

25 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, una mezcla del Ejemplo 44A (1,30 g, 2,160 mmoles) en MeOH (10 mL) e hidróxido de paladio sobre carbono (1,0 g) se agitó en un globo cargado de H<sub>2</sub> durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, 0-10% (amoníaco 7 M en metanol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a lo largo de 25 min) para obtener el compuesto del título (0,76 g, 1,486 mmoles, rendimiento 68,8%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,45-1,62 (m, 1 H) 1,59-1,71 (m, 3 H) 1,76-1,86 (m, 3 H) 1,86-1,96 (m, 1 H) 2,74-2,89 (m, 2 H) 3,36-3,46 (m, 1 H) 3,61-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,97 (d, *J*= 6,10 Hz, 2 H) 4,19-4,31 (m, 3 H) 7,26 (s, 1H) 7,28 (d, *J*= 8,82 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J*= 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*= 2,37 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 512 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S • 0,26 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 56,85; H, 6,14; N, 7,87; Encontrado: C, 57,08; H, 5,74; N, 7,89.

Ejemplo 45

40 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45 A una solución del Ejemplo 44B (100 mg, 0,195 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió acetaldehído (25,8 mg, 0,586 mmoles), ácido acético (11,74 mg, 0,195 mmoles) y triacetoxihidrobórato de sodio (124 mg, 0,586 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 micras de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10-100% (A) y acetato de amonio 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,0 mL/min (0-0,1 min de A al 10%, 0,1-2,6 min de A al 10-100%, 2,6-2,9 min de A al 100%, 2,9-3,0 min de A al 100-10%. retraso de 0,5 minutos después de la ronda) para obtener el compuesto del título (41 mg, 39%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (t, *J*= 7,14 Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) 1,57 1,71 (m, 4 H) 1,75-1,83 (m, 2 H) 1,84-1,89 (m, 1 H) 1,90-1,95 (m, 1 H) 2,11-2,23 (m, 1 H) 2,24-2,33 (m, 1 H) 2,75-2,82 (m, 1 H) 2,89-3,05 (m, 2 H) 3,59-3,70 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,88-3,97 (m, 1 H) 3,98-4,05 (m, 1 H) 4,17-4,22 (m, 2 H) 4,23-4,32 (m, 1 H) 7,24-7,30 (m, 2 H) 7,72 (dd, *J*= 8,72, 2,78 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*= 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 540 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 45, sustituyendo acetona por acetaldehído. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (d,  $J=6,35$  Hz, 3 H) 0,99 (d,  $J=6,35$  Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) 1,59-1,74 (m, 4 H) 1,74-1,86 (m, 2 H) 1,89-1,94 (m, 2 H) 2,76-2,83 (m, 1 H) 2,97 (dt,  $J=12,79, 6,49$  Hz, 1 H) 3,6-3,18 (m, 2 H) 3,60-3,68 (m, 1 H) 3,73-3,82 (m, 2 H) 3,90-3,95 (m, 1 H) 4,16-4,22 (m, 2 H) 4,22-4,32 (m, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H) 7,71 (dd,  $J=8,72, 2,78$  Hz, 1 H) 7,90 (d,  $J=2,38$  Hz, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  554 (M+H) $^+$ . Análisis calculado  $C_{28}H_{38}F_3N_3O_3S \cdot 2 H_2O \cdot 1 HOAc$ : C, 56,20; H, 7,16; N, 6,78; Encontrado: C, 56,44; H, 6,87; N, 6,62.

Ejemplo 47

2-[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 44B (70 mg, 0,137 mmoles) y trietilamina (0,038 mL, 0,274 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (16,11 mg, 0,205 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió  $NaHCO_3$  saturado y la mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 micras de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de 10-100% de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,0 mL/min (0-0,1 min de A al 10%, 0,1-2,6 min de A al 10-100%, 2,6-2,9 min de A al 100%, 2,9-3,0 min de A al 100-10%. retraso de 0,5 minutos después de la ronda) para obtener el compuesto del título con un rendimiento de 77%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,57-1,69 (m, 1 H) 1,75-1,84 (m, 3 H) 1,84-1,93 (m, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 1,96-2,03 (m, 2 H) 3,35-3,47 (m, 2 H) 3,60-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,98-4,08 (m, 1 H) 4,17-4,30 (m, 5 H) 7,26 (s, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 7,69-7,77 (m, 1 H) 7,88-7,94 (m, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  554 (M+H) $^+$ . Análisis calculado  $C_{27}H_{34}F_3N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$ : C, 57,64; H, 6,27; N, 7,47; Encontrado: C, 57,70; H, 6,27; N, 7,47.

Ejemplo 48

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 44B (70 mg, 0,137 mmoles), trietilamina (0,038 mL, 0,274 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (3 mL) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (23,51 mg, 0,205 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de  $NaHCO_3$  y la mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 micras de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de 10-100% de acetonitrilo (A) y acetato de amonio 10 mM en agua (B), a una velocidad de flujo de 2,0 mL/min (0-0,1 min de A al 10%, 0,1-2,6 min de A al 10-100%, 2,6-2,9 min de A al 100%, 2,9-3,0 min de A al 100-10%. retraso de 0,5 minutos después de la ronda) para obtener el compuesto del título con un rendimiento de 77%. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,57-1,69 (m, 1 H) 1,76-1,86 (m, 3 H) 1,89-2,01 (m, 4 H) 2,94 (s, 3 H) 3,25 (t,  $J=6,44$  Hz, 2 H) 3,61-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,97-4,06 (m, 2 H) 4,15-4,30 (m, 4 H) 7,27 (s, 1 H) 7,29 (d,  $J=8,82$  Hz, 1 H) 7,74 (dd,  $J=8,82, 2,03$  Hz, 1 H) 7,95 (d,  $J=2,37$  Hz, 1 H); EM (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  590 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 49

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2R)-(1-metil-1-oxidopirrolidin-2-il)metoxi]-(5-(trifluorometil)benzamida

Una solución del Ejemplo 24 (130 mg, 0,247 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  anhidro se trató con anhídrido ftálico (36 mg, 0,247 mmoles) y a continuación complejo de urea-peróxido de hidrógeno (23 mg, 0,247 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se extrajo entre  $K_2CO_3$  saturado y  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante el uso de Analogix® Intelliflash280 ( $SiO_2$ , MeOH al 0-10% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento de 90%). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24-1,37 (m, 9 H), 1,52-2,14 (m, 7 H), 3,09 (s, 3 H), 3,12-3,27 (m, 2 H), 3,44-3,72 (m, 2 H), 3,71-3,91 (m, 2 H), 4,8-4,24 (m, 3 H), 4,23-4,40 (m, 1 H), 4,81 (dd,  $J=10,7, 8,3$  Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,36 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J=8,7, 2,4$  Hz, 1 H), 7,98 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H). MS (APCI/ $NH_3$ )  $m/z$  542 (M+H) $^+$ . Análisis calculado para  $C_{26}H_{34}F_3N_3O_4S$ : C, 57,66; H, 6,33; N, 7,76. Encontrado: 55,13; H, 6,64; N, 7,23



## Ejemplo 50

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo 3-metilbutano-1,3-diol por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 (s, 6 H) 1,32 (s, 9 H) 1,53-1,72 (m, 1 H) 1,74-1,99 (m, 5 H) 3,58-3,72 (m, 1 H) 3,74-3,85 (m, 1 H) 4,11-4,37 (m, 5 H) 4,47 (s, 1 H) 7,24-7,35 (m, 2 H) 7,75 (dd,  $J$ = 8,72, 2,38 Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J$ = 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  515  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 51

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)bencenocarbotioamida

A una solución del Ejemplo 24 (300 mg, 0,571 mmoles) en tolueno (6 mL) a temperatura ambiente se le añadió reactivo de Lawesson (231 mg, 0,571 mmoles). Esta mezcla se calentó a 95°C y se dejó agitando durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$ . Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% (amoníaco 7 M en metanol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a lo largo de 25 min) para obtener el compuesto del título con un rendimiento de 87%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (s, 9 H) 1,47-1,63 (m, 4 H) 1,73-1,89 (m, 4 H) 2,10 (c,  $J$ = 8,59 Hz, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 2,38-2,47 (m, 1 H) 2,81-2,90 (m, 1 H) 3,59-3,67 (m, 1 H) 3,71-3,81 (m, 1 H) 3,96 (ddd,  $J$ = 14,67, 9,41, 5,76 Hz, 2 H) 4,27-4,34 (m, 3 H) 7,23 (d,  $J$ = 8,82 Hz, 1 H) 7,55-7,59 (m, 2 H) 7,63 (dd,  $J$ = 8,82, 2,03 Hz, 1 H); EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  542  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

## Ejemplo 52

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 52A

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A sustituyendo hidrobromuro de 3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-imina (preparado como se describe en el documento WO 2009067613) por el Ejemplo 22A. EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  363  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

## Ejemplo 52B

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22C (ejemplo 24 se refiere al ejemplo 22C), sustituyendo el Ejemplo 22B por el Ejemplo 52A y sustituyendo (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol por (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,49-1,75 (m, 3 H) 1,84-1,99 (m, 1 H) 2,10-2,24 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,54-2,68 (m, 1 H) 2,83-3,03 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,68 (t,  $J$ = 5,2 Hz, 2 H) 3,91-4,11 (m, 2 H) 4,32 (t,  $J$ = 5,4 Hz, 2 H) 7,20-7,36 (m, 2 H) 7,73 (dd,  $J$ = 8,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,92 (d,  $J$ = 2,4 Hz, 1 H). MS (APCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  458  $(\text{M}+\text{H})^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 54,28; H, 5,81; N, 9,04. Encontrado: C, 53,96; H, 5,62; N, 8,90.

## Ejemplo 53

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S,4S)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 53A

(2S, 4S)-terc-butil-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo

Una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 2,14 mmoles) en THF (15 mL) se trató con una solución 1 N de complejo de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (4,29 mL, 4,29 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se sofocó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (425 mg, 90%). EM (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  220  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

## Ejemplo 53B

(2S,4S)-2-[[2-(((2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo el Ejemplo 53A por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 630 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 53C

10 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 53B por el Ejemplo 1B. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 53D

20 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S,4S)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3, sustituyendo el Ejemplo 53C por el Ejemplo 2B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,62 1,71 (m, 1 H) 1,75-1,93 (m, 3 H) 1,98-2,11 (m, 1 H) 2,34-2,57 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,78-2,98 (m, 1 H) 3,23-3,41 (m, 1 H) 3,69-3,93 (m, 2 H) 4,02 (dd, J= 9,05, 6,90 Hz, 1 H) 4,12-4,20 (m, 1 H) 4,21-4,33 (m, 2 H) 4,41 (dd, J= 13,66, 2,92 Hz, 1H) 4,92-5,32 (m, 1 H) 6,86 (s, 1H) 7,03 (d, J= 8,90 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J= 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 8,14 (d, J= 2,45 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54

30 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 54A

35 (2S,4R) *terc*-butil-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53A sustituyendo ácido (2S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico por ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54B

45 (2S,4R)-2-[[2-(((2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo el Ejemplo 54A por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 630 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54C

50 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S, 4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 54B por el Ejemplo 1B. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54D

60 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3, sustituyendo el Ejemplo 54C por el Ejemplo 2B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 1,61-1,72 (m, 1 H) 1,74-1,98 (m, 3 H) 1,99-2,10 (m, 1 H) 2,27-2,42 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,56-2,76 (m, 1 H) 3,17 (dd, J= 9,36, 5,98 Hz, 1 H) 3,42-3,59 (m, 1 H) 3,72-3,91 (m, 2 H)

3,99-4,07 (m, 1 H) 4,8-4,21 (m, 2 H) 4,21-4,32 (m, 1 H) 4,42 (dd,  $J=13,66, 2,92$  Hz, 1 H) 5,04-5,35 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,01 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 7,58 (dd,  $J=8,59, 2,15$  Hz, 1 H) 8,13 (d,  $J=2,15$  Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  544 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 55

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-([(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida

10 Ejemplo 55A

(2S)-2-([2-([(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 El producto del Ejemplo 1A (450 mg, 1,05 mmoles), (S)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,0 mmoles) y trietilamina (730  $\mu$ L, 5,23 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se calentó a 120°C en un microondas durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano en gradiente de 0-50%) proporcionó 534 mg (84%) del compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  610 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 55B

(Z)-N-(5-terc-butil-3-((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-iliden)-2-((S)-pirrolidin-2-ilmetilamino)-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 55A por el Ejemplo 1B. EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  510 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 55C

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-([(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 sustituyendo el Ejemplo 55B por el Ejemplo 2B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,36 (s, 9 H) 1,65-1,80 (m, 3 H) 1,78-1,94 (m, 3 H) 1,99-2,13 (m, 2 H) 2,27 (d,  $J=7,67$  Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,50-2,62 (m, 1 H) 3,6-3,24 (m, 2 H) 3,46 (s, 1 H) 3,71-3,91 (m, 2 H) 4,19-4,36 (m, 2 H) 4,35-4,47 (m, 1 H) 6,72 (d,  $J=8,90$  Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,47 (dd,  $J=8,75, 1,99$  Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 56

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(1H-pirazol-5-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por (1H-pirazol-5-il)metanol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,19-1,39 (m, 9 H) 1,38-1,59 (m, 1 H) 1,65-1,92 (m, 3 H) 3,52-3,82 (m, 2 H) 3,85-4,05 (m, 3 H) 4,42 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 5,5-5,22 (m, 1 H) 6,40 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H) 7,13-7,33 (m, 1 H) 7,73-7,87 (m, 2 H) 7,87-7,99 (m, 1 H) 8,03 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,68; H, 5,35; N, 11,02. Encontrado: C, 56,68; H, 5,62; N, 10,68.

50 Ejemplo 57

N-[(2Z)-4-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-([(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

55 Ejemplo 57A

(R)-4-terc-butil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

60 La 3,3-dimetilbutan-2-ona asequible comercialmente (Aldrich) y (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 22A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  241 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57B

(S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo

5 A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (8,0 g, 42,3 mmoles, Aldrich) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadieron hidruro de sodio (1,9 g, 46,5 mmoles) y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (5,5 mL, 46,5 mmoles, Aldrich). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 12,0 g (100%) del compuesto del título. LCMS (APCI<sup>+</sup>) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57C

ácido (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoico

15 A una solución del Ejemplo 57B (12,0 g, 42 mmoles) en etanol (50 mL) se le añadieron 15 mL de agua y después se calentó a 40°C. A continuación se añadió hidróxido de sodio (7,8 mL, 148 mmoles) seguido de peróxido de hidrógeno (7,3 mL, 127 mmoles) en cuatro porciones, cada una con una hora de diferencia. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 horas adicionales. Se añadió hidróxido de sodio (6,7 mL, 127 mmoles) seguido de 10 mL de agua. Después de agitar a 80°C durante 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida, se diluyó con 100 mL de agua, y se extrajo con éter dietílico (2 X 25 mL). La solución acuosa se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso 6N y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se suspendió en diclorometano (100 mL), la solución se calentó a 60°C y se filtró; este procedimiento se repitió 3 veces. Los productos filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se destilaron azeotrópicamente con tolueno para proporcionar 10,2 g (80%) del compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57D

N-[(2Z)-4-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 57A (0,17 g, 0,7 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron el Ejemplo 57C (0,21 g, 0,7 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,7 mmoles), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,13 g, 0,7 mmoles) y trietilamina (0,3 mL, 2,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas y después se sofocó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® IntelliFlash 280™ (SiO<sub>2</sub>) 5-100% de TEA/MeOH/EtOAc (0,1/1/10) en hexanos para obtener el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 1,55-1,72 (m, 3 H), 1,71-2,06 (m, 5 H), 2,10-2,23 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,54-2,66 (m, 1 H), 2,83-3,00 (m, 1 H), 3,49-3,64 (m, 1 H), 3,65-3,80 (m, 1 H), 3,90-4,09 (m, 2 H), 4,25-4,51 (m, 2 H), 4,51-4,69 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 58

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo 2-(oxazolidin-3-il)etanol por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,57-1,72 (m, 1 H), 1,75-2,00 (m, 3 H), 2,64 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 2,91 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,44 (c, J = 5,95 Hz, 2 H), 3,60-3,71 (m, 1 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 4,13-4,35 (m, 6 H), 4,43 (t, J = 5,35 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,73 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,72, 2,38 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-ciano-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]benzamida

## Ejemplo 59A

5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

60 A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (20 g, 100 mmoles) en MeOH (150 mL) se le añadieron PdCl<sub>2</sub> (dppf) (Heraeus) (0,732 g, 1,000 mmoles) y trietilamina (27,9 mL, 200 mmoles) en una botella de presión con cierre de

seguridad de 250 mL. La mezcla se presurizó con monóxido de carbono (4,22 kg/cm<sup>2</sup>), y se agitó durante 4 horas a 100°C. La mezcla se enfrió, se concentró, se diluyó con EtOAc y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante Analogix® Intelliflash280™ (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100% en hexano durante 25 minutos) para obtener el compuesto del título (9,85 g, 55%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 7,62 (dd, *J*= 10,68, 8,65 Hz, 1 H) 8,20 (ddd, *J*= 8,73, 4,49, 2,37 Hz, 1 H) 8,35 (dd, *J*= 6,61, 2,20 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 197 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59B

## Ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico

A una solución del Ejemplo 59A (535 mg, 2,99 mmoles) en MeOH (4 mL) se le añadió una solución de NaOH (576 mg, 14,40 mmoles) en H<sub>2</sub>O (4 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aciduló con HCl (12 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco y se hicieron proseguir sin purificación adicional. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 183 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59C

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una solución del Ejemplo 59B (535 mg, 3,24 mmoles) en cloruro de tionilo (3,855 mg, 32,4 mmoles) se calentó a 90°C durante 2 horas. La solución se enfrió, se concentró, se diluyó con tolueno, y se concentró para proporcionar cloruro de 2-fluoro-5-cianobenzoilo que se usó sin purificación. El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22B, sustituyendo el cloruro de 2-fluoro-5-cianobenzoilo por cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo, con un rendimiento de 61%. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,58-1,72 (m, 1 H) 1,82 (cd, *J*= 7,01, 6,74 Hz, 2 H) 1,90-1,97 (m, 1 H) 3,61-3,70 (m, 1 H) 3,74-3,83 (m, 1 H) 4,24-4,35 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,52 (dd, *J*= 10,71, 8,72 Hz, 1 H) 8,2-8,7 (m, 1 H) 8,40 (dd, *J*= 6,94, 2,18 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 388 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59D

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-5-ciano-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]benzamida

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo el Ejemplo 59C por el Ejemplo 22B y sustituyendo (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 1,54-1,68 (m, 4 H) 1,75-1,85 (m, 2 H) 1,86-1,98 (m, 2 H) 2,16 (c, *J*= 8,59 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,56-2,60 (m, 1 H) 2,87-2,96 (m, 1 H) 3,61-3,69 (m, 1 H) 3,74-3,82 (m, 1 H) 3,95-4,09 (m, 2 H) 4,18-4,30 (m, 3 H) 7,23-7,29 (m, 2 H) 7,84 (dd, *J*= 8,72, 2,38 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*= 2,38 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 483 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,7; H, 7,1; N, 11,61. Encontrado: C, 64,33; H, 7,34; N, 11,50.

## Ejemplo 60

## N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 60A

## 4-Metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metilo

El compuesto del título se preparó a partir (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol asequible comercialmente (Fluka) de acuerdo con el procedimiento descrito en Agricultural and Biological Chemistry (1991), 55 (6), 1685-6. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 257 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 60B

## N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S)-1-metilpiridin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla de 4,5-dimetiltiazol-2-amina (0,5 g, 3,9 mmoles, Oakwood), el Ejemplo 60A, y yoduro de tetraetilamonio (0,5 g, 1,9 mmoles) en N,N,N-dimetilformamida (1 mL) se calentó a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M (10 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para obtener (R)-4,5-dimetil-3-((tetrahydrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina, que se usó sin purificación.

A una solución de (R)-4,5-dimetil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina (5,0 g, 2,0 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadieron el Ejemplo 57C (0,6 g, 2,0 mmoles), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (0,3 g, 2,0 mmoles), hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,4 g, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,8 mL, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas y después se sofocó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Analogix® IntelliFlash 280™ (SiO<sub>2</sub>, 5-100% de TEA/McOH/EtOAc (0,1/1/10) en hexanos) para obtener el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,69-1,89 (m, 4 H), 2,15 (s, 4 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,71-2,81 (m, 1 H), 3,4-3,13 (m, 1 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,91-4,00 (m, 1 H), 4,11-4,29 (m, 3 H), 4,41-4,54 (m, 2 H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 498 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 61

N-[(2Z)-5-terc-butil-4-metil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 60 sustituyendo 5-terc-butil-4-metil-tiazol-2-amina para 4,5-dimetil-tiazol-2-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (s, 9 H), 1,53-1,72 (m, 4 H), 1,74-1,99 (m, 4 H), 2,18 (c, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,55-2,65 (m, 1 H), 2,88-2,97 (m, 1 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,94-4,01 (m, 1 H), 4,3-4,16 (m, 2 H), 4,22-4,31 (m, 1 H), 4,31-4,39 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 540 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(3S)-morfolin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 62A

(S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32A sustituyendo ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico por ácido 4-bencilmorfolin-2-carboxílico. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 218 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62B

(3S)-3-[[2-([(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

A una solución del Ejemplo 1A (170 mg, 0,4 mmoles) y el Ejemplo 62A (94 mg, 0,43 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio 1N (0,44 mL, 0,44 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se aciduló a pH 6 con la adición de ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio, salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc-MeOH: 9:1) proporcionó 140 mg del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 628 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62C

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(3S)-morfolin-3-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El Ejemplo 62B (140 mg, 0,22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,09 mL, 1,12 mmoles) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH: 9:1) para proporcionar 115 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 1,57-1,70 (m, 1 H), 1,72-2,00 (m, 3 H), 2,69-2,88 (m, 2 H), 3,4-3,16 (m, 1H), 3,21-3,45 (m, 3 H), 3,58-3,71 (m, 2 H), 3,74-3,90 (m, 2 H), 4,01 (dd, *J* = 6,1, 2,2 Hz, 2 H), 4,17-4,34 (m, 3 H), 7,25-7,33 (m, 2 H), 7,76 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 528 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56,91 H, 6,11 N, 7,96. Encontrado: C, 56,95 H, 6,11 N, 7,95.

## Ejemplo 63

N-[(2Z)-5-*tert*-butil[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-({2-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)imino]propil}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

5 Ejemplo 63A

O-tetrahydro-2H-piran-2-iloxima de 1-hidroxipropan-2-ona

10 Una mezcla de 1-hidroxipropan-2-ona (1 g, 13,5 mmoles) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (1,9 g, 16,2 mmoles) en metanol (20 mL) y piridina (7 mL) se trató con ácido acético (0,23 mL, 4 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró y se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc-hexano 2:1) para proporcionar 1,8 g del compuesto del título. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 174 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 63B

N-[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-triazol-2(3H)-iliden]-2-({2-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)imino]propil}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución del Ejemplo 1A (215 mg, 0,5 mmoles) y del Ejemplo 63A (120 mg, 0,69 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1 N (0,6 mL, 0,6 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió ácido acético a pH 6 y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio, salmuera saturada y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexano-EtOAc 1: 1) proporcionó 274 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,46-2,03 (m, 13 H), 3,43-3,53 (m, 1 H), 3,61-3,85 (m, 3 H), 4,15-4,34 (m, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 5,20 (d, J= 3,6 Hz, 1 H), 7,21-7,36 (m, 2 H), 7,76 (dd, J= 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 8,00 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 64

N-[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-({(2R)-3-hidroxi-[(trifluoroacetil)amino]propil}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

35 El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario del procedimiento descrito en el Ejemplo 69B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,61-1,90 (m, 4 H), 3,50-3,72 (m, 4 H), 4,13-4,43 (m, 6 H), 5,04 (t, J= 5,8 Hz, 1 H), 7,24-7,39 (m, 2 H), 7,79 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,10 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 9,39 (d, J= 6,3 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 65

2-[(*tert*-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo el hidrocloreuro de N-*tert*-butilhidroxilamina por el Ejemplo 63A. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 1,28-1,35 (m, 9 H), 1,54-1,70 (m, 1 H), 1,72-2,01 (m, 3 H), 3,58-3,70 (m, 1 H), 3,73-3,86 (m, 1 H), 4,16-4,35 (m, 3 H), 7,26 (d, J= 5,1 Hz, 2 H), 7,65-7,81 (m, 2 H), 8,01 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57,70 H, 6,46 N, 8,41. Encontrado: C, 57,95 H, 6,66 N, 8,31.

50 Ejemplo 66

N-[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Ejemplo 66A

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32A sustituyendo ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico por ácido 4-bencilmorfolin-2-carboxílico. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 66B

(2S)-2-[[2-({[(2Z)-5-*tert*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino}carbonil)-(trifluorometil)fenoxi]metil]morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo el Ejemplo 66A por el Ejemplo 63A. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 628 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 66C

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-morfolin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

10 Una solución del Ejemplo 66B (100 mg, 0,16 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0,06 mL, 0,8 mmoles) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub> eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1) para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

15 RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29-1,37 (m, 9 H), 1,57-1,72 (m, J= 7,5 Hz, 1 H), 1,75-1,93 (m, 3 H), 2,85-3,11 (m, 2 H), 3,61-3,71 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 2 H), 3,90-4,08 (m, 3 H), 4,12-4,38 (m, 6 H), 7,26-7,36 (m, 2 H), 7,78 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,11 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S • 0,6H<sub>2</sub>O: C, 55,77 H, 6,22 N, 7,80. Encontrado: C, 55,46 H, 6,34 N, 7,52.

20 Ejemplo 67

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2A, sustituyendo (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 1,4-1,65 (m, 1 H), 1,67-1,93 (m, 3 H), 3,54-3,70 (m, 4 H), 3,69-3,86 (m, 1 H), 4,3-4,30 (m, 3 H), 5,26 (s, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,47 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,78 (dd, J= 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,01 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 523 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para 0,5 H<sub>2</sub>O•C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,48; H, 5,69; N, 10,54. Encontrado: C, 56,16; H, 5,41; N, 10,54.

Ejemplo 68

35 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó como se describe en sustituyendo el Ejemplo 2A (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por (1-metil-1H-imidazol-4-il) metanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 1,52-1,69 (m, 1 H), 1,69-1,96 (m, 3 H), 3,58-3,68 (m, 4 H), 3,70-3,83 (m, 1 H), 4,9-4,20 (m, 2 H), 4,19-4,33 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 7,13-7,29 (m, 2 H), 7,44-7,62 (m, 2 H), 7,73 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 523 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para 0,5H<sub>2</sub>O•C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,48; H, 5,69; N, 10,54. Encontrado: C, 56,34; H, 5,36; N, 10,53.

Ejemplo 69

45 2-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 69A

50 (1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxi]metil}etilcarbamato de terc-butilo

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B, sustituyendo (R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(hidroximetil)etilcarbamato de terc-butilo por el Ejemplo 63A. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 69B

60 2-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución del Ejemplo 69A (500 mg, 0,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (0,27 mL, 3,5 mmoles). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación



mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH: 6:1) proporcionó 260 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 1,58-1,73 (m, 1 H), 1,75-2,04 (m, 3 H), 2,25-2,43 (m, 1 H), 3,08 (c, J= 5,6 Hz, 1 H), 3,36-3,53 (m, 3 H), 3,59-3,69 (m, 1 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,94-4,01 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 1 H), 4,19-4,36 (m, 3 H), 4,68 (t, J= 5,2 Hz, 1 H), 7,24-7,34 (m, 2 H), 7,76 (dd, J= 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S • 0,75H<sub>2</sub>O: C 53,63, H 6,16, N 8,16. Encontrado: C 53,40, H 6,06, N 8,16.

## Ejemplo 70

10 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2Z)-2-(hidroxiimino)-3,3-dimetilbutiloxi]-5-(trifluorometil)benzamida

15 Una solución del Ejemplo 72 (220 mg, 0,42 mmoles) en piridina (10 mL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina (32 mg, 0,46 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera respectivamente. El acetato de etilo se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano-EtOAc: 2:1) para proporcionar el compuesto del título y el Ejemplo 71. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 (s, 9 H), 1,32 (s, 9 H), 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,77-1,91 (m, 3 H), 3,58-3,83 (m, 2 H), 4,13-4,31 (m, 3 H), 4,93 (s, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,34 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 11,09 (s, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C 57,66, H 6,33, N 7,76. Encontrado: C 57,54, H 6,27, N 7,52.

## Ejemplo 71

25 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2E)-2-(hidroxiimino)-3,3-dimetilbutiloxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 El compuesto del título se aisló como un segundo producto de la reacción descrita en el Ejemplo 70. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19-1,23 (m, 9 H), 1,31 (s, 9 H), 1,56-1,68 (m, 1 H), 1,70-1,89 (m, 3 H), 3,64 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 3,69-3,83 (m, 1 H), 4,12-4,29 (m, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,19-7,37 (m, 2 H), 7,73 (dd, J= 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,89 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 11,00 (s, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C 57,66, H 6,33, N 7,76. Encontrado: C 57,45, H 6,51, N 7,30.

## Ejemplo 72

35 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

40 Una mezcla de (R,Z)-N-(5-terc-butil-3-((tetrahydrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-iliden)-2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzamida (aislado como un subproducto del Ejemplo 62B; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>) (330 mg, 0,77 mmoles), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (165 mg, 0,92 mmoles) y carbonato de potasio (106 mg, 0,77 mmoles) en acetona (20 mL) se calentó a reflujo durante 36 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc-hexano: 2:1) para proporcionar 255 mg del producto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15-1,20 (m, 9 H), 1,32 (s, 9 H), 1,59-1,70 (m, 1 H), 1,74-2,00 (m, 3 H), 3,61-3,69 (m, 1 H), 3,71-3,84 (m, 1 H), 4,14-4,37 (m, 3 H), 5,30 (s, 2 H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,69 (dd, J= 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, J= 2,8 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 59,30, H 6,32, N 5,32. Encontrado: C 59,27, H 6,59, N 5,34.

## Ejemplo 73

50 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[[2-(hidroxiimino)propil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Una solución del Ejemplo 63B (250 mg, 0,43 mmoles) en metanol (10 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico (81 mg, 0,43 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexano-EtOAc 1:1 proporcionó 180 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,77-1,91 (m, 6 H), 3,58-3,83 (m, 2 H), 4,13-4,31 (m, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,30 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 11,00 (s, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S • 2,5H<sub>2</sub>O: C 50,99, H 5,33, N 7,39. Encontrado: C 50,73, H 6,11, N 7,72.

## Ejemplo 74

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-metil-2-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo 2-metil-2-(1H-pirrol-1-il)propan-1-ol por el Ejemplo 63A. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexano-Et<sub>2</sub>O: 2:1) proporcionó 190 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 1,56-1,67 (m, 7 H), 1,75-1,92 (m, 3 H), 3,66 (t, J= 7,5 Hz, 1 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,18-4,31 (m, 3 H), 5,90 (t, J= 2,2 Hz, 2 H), 6,97 (t, J= 2,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,71 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 550 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 75

15 2-[(acetilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla del Ejemplo 1A (150 mg, 0,35 mmoles) y N-hidroxiacetamida (52,3 mg, 0,70 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió terc-butóxido de sodio (67,0 mg, 0,70 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante FC en SiO<sub>2</sub> utilizando Analogix® Intelliflash280<sup>™</sup> (eluyendo con hexanos-EtOAc: 0-30%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19 (s, 9 H), 1,21 (m, 1 H), 1,37 (s, 1 H), 1,94 (s, 2 H), 1,97-2,11 (m, 1 H), 3,65-3,92 (m, 2 H), 3,99-4,33 (m, 2 H), 4,34-4,55 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,66 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 76

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 41A y sustituyendo hidrocloreuro de N-terc-butilhidroxilamina por el Ejemplo 63A. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (s, 9 H), 1,28-1,36 (m, 9 H), 3,21-3,30 (m, 3 H), 3,71 (t, J= 5,4 Hz, 2 H), 4,35 (t, J= 5,6 Hz, 2 H), 7,17-7,32 (m, 2 H), 7,63-7,84 (m, 2 H), 8,01 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 474 (M+H)<sup>+</sup> Análisis calculado para 0,5H<sub>2</sub>O·C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 55,80; H, 6,39; N, 8,87. Encontrado: C, 55,86; H, 6,51; N, 8,51.

35 Ejemplo 77

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-[2-(hidroxiimino)propil]pirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

40 Ejemplo 77A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)iliden]-2-[(2S)-1-(2-oxopropil)pirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22C, sustituyendo (S)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propan-2-ona por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 77B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2S)-1-[2-(hidroxiimino)propil]pirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 70 sustituyendo el Ejemplo 72 por el Ejemplo 77A. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25-1,40 (m, 9 H), 1,50-2,04 (m, 11 H), 2,22 (c, J= 8,2 Hz, 1 H), 2,73-3,01 (m, 3 H), 3,54-3,87 (m, 3 H), 3,88-4,11 (m, 2 H), 4,11-4,38 (m, 3 H), 7,16-7,39 (m, 2 H), 7,74 (dd, J= 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 10,25-10,50 (m, 1 H) MS (DCI/NH<sub>3</sub>) MI) 583 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para 0,5H<sub>2</sub>O·C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57,72; H, 6,40; N, 9,62. Encontrado: C, 57,39; H, 6,43; N, 9,20.

## Ejemplo 78

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dietilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo N,N-dietilhidroxilamina por el Ejemplo 63A. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexano-Et<sub>2</sub>O: 7:3) proporcionó 120 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (t, J= 7,5 Hz, 6 H), 1,31-1,36 (m, 9 H), 1,61-1,72 (m, 1 H), 1,76-1,99 (m, 3 H), 2,87-3,06 (m, J= 6,8 Hz, 4 H), 3,66 (t, J= 7,5 Hz, 1 H), 3,74-3,87 (m, 1 H), 4,16-4,38 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,65-7,82 (m, 2 H), 8,00 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 57,70, H 6,46, N 8,41. Encontrado: C 57,44, H 6,64, N 8,45.

## Ejemplo 79

15 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo N-isopropilhidroxilamina por el Ejemplo 63A. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 (d, J= 6,3 Hz, 6 H), 1,32 (s, 9 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,76-2,00 (m, 3 H), 3,25-3,30 (m, J= 6,3 Hz, 1 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 4,19-4,36 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,55 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 7,68-7,81 (m, 2 H), 8,02 (d, J= 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 56,89, H 6,23, N 8,65. Encontrado: C 56,88, H 6,13, N 8,24.

## Ejemplo 80

25 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino)oxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo oxima de (E)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona por (R)-terc-butil-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de metilo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,60-2,17 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,73-3,91 (m, 2 H), 4,14-4,23 (m, 1 H), 4,23-4,36 (m, 1 H), 4,44 (dd, J= 13,56, 2,71 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,65-7,65 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 538 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 81

35 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2R)-2-hidroxiopropil]oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo (R)-propano-1,2-diol por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (d, J= 6,41 Hz, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 1,66 (dd, J= 12,51, 7,93 Hz, 1 H) 1,78-1,84 (m, 1 H) 1,86-1,94 (m, 1 H) 1,98-2,13 (m, 1H) 3,76-3,80 (m, 1 H) 3,80-3,91 (m, 2 H) 4,17-4,26 (m, 2 H) 4,29 (dd, J= 6,71, 2,75 Hz, 1 H) 4,35 (dd, J= 9,46, 2,44 Hz, 1 H) 4,41-4,51 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,08 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J= 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,26 (d, J= 1,83 Hz, 1 H); EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 82

50 2-([2-N(terc-butoxiimino)propil]oxi)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

## Ejemplo 82A

55 Una mezcla de 1-hidroxiopropan-2-ona (0,74 g, 10 mmoles) e hidrocloreto de O-terc-butilhidroxilamina (1,38 g, 11 mmoles) en piridina (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con hexano-Et<sub>2</sub>O 1:1) para proporcionar 650 mg del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (s, 9 H), 1,76 (s, 3 H), 3,89 (d, J= 5,9 Hz, 2 H), 5,04 (t, 1 H). EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 146 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 82B

60 2-([2-(terc-butoxiimino)propil]oxi)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 63B sustituyendo el Ejemplo 82A por el Ejemplo 63A. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,23 (s, 9 H), 1,31-1,35 (m, 9 H), 1,58-1,69 (m, 1 H), 1,75-1,94 (m, 6 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 4,16-4,35 (m, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 7,23-7,36 (m, 2 H), 7,73 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,99 (d,  $J=2,7$  Hz, 1 H). EM (DCI/ $\text{NH}_3$ ) MI) 556 (M+H) $^+$ , Análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ; C 58,36, H 6,53, N 7,56. Encontrado: C 58,40, H 6,41, N 7,08.

## Ejemplo 83

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-(2R)-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo oxima de ciclopentanona por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H), 1,60-1,98 (m, 8 H), 2,62 (t,  $J=7,34$  Hz, 2 H), 3,28-3,33 (m, 2 H), 3,59-3,86 (m, 2 H), 4,18-4,36 (m, 3 H), 7,28 (s, 1 H), 7,57-7,66 (m, 1 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), 8,13 (d,  $J=2,38$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 510 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 84

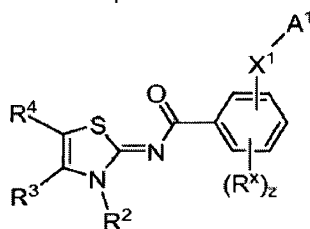
N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-([1-metil-2-oxopropiliden]amino)oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B sustituyendo (E)-3-(hidroxiimino)butan-2-ona por (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,30-1,35 (m, 9 H), 1,58-1,71 (m, 1 H), 1,74-1,97 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,58-3,70 (m, 1 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 4,15-4,36 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,75-7,92 (m, 2 H), 8,21 (d,  $J=2,37$  Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 512 (M+H) $^+$ .

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben ser considerados como limitaciones del alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),



(I),

- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, EN donde  
 $X^1$  es O o  $N(R^{bx})$ ; en donde  $R^{bx}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo,  $-C(O)O(\text{alquilo})$ , cicloalquilo  
 monocíclico,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo monocíclico, o haloalcoxialquilo; y  
 $A^1$  es  $-N(R^b)C(O)R^a$ ,  $-N(R^b)C(O)OR^d$ ,  $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$ ,  $-N(R^b)(R^c)$ , o  $-N=C(R^p)(R^q)$ ; o  
 $X^1$  y  $A^1$  juntos son  $N=N(R^{cx})$ ; en donde  $R^{cx}$  es alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $G^{1d}$ ;  
 10  $R^p$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $A^3$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $G^{1d}$ ;  
 $R^q$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-N(R^b)(R^c)$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $G^{1d}$ ; o  
 $R^p$  y  $R^q$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 5, 6, 7,  
 u 8 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en oxo, alquilo, haloalquilo, y halógeno;  
 15  $A^3$  es  $C(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-C(O)N(R^h)_2$ ,  $-C(S)N(R^h)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-C(=NOR^h)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)OR^e$ ,  
 $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ,  $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^j$ , or  $-N(R^h)_2$ ;  
 $R^a$  y  $R^c$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ -O-alquilo,  
 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $A^3$ ,  $G^{1d}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $G^{1d}$ ;  
 $R^b$ , en cada aparición, es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo,  
 20  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo, o haloalcoxialquilo;  
 $R^d$ , en cada aparición, es alquilo, haloalquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ -O-alquilo,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $A^3$ ,  $G^{1a}$ , o  $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}$ - $G^{1d}$ ;  
 $R^j$  es hidrógeno, haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo monocíclico);  
 $R^{1b}$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halo, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  $-OR^h$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  
 $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)C(O)OR^e$ , or  $-N(R^h)S(O)_2R^e$ ;  
 25  $G^{1d}$ , en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un grupo  
 fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4  
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-N(R^h)_2$ ,  $-CN$ , oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo,  
 e hidroxil;  
 $R^e$  y  $R^f$ , en cada aparición, son cada uno independientemente alquilo  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  
 30 monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo monocíclico);  
 $R^f$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - $OR^g$ ,  
 cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo monocíclico);  
 $R^g$  y  $R^h$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  
 cicloalquilo monocíclico, o  $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ -cicloalquilo monocíclico);  
 35 en donde el cicloalquilo, el cicloalquilo monocíclico, y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o parte de un  
 sustituyente, de  $R^b$ ,  $R^{bx}$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$  y  $R^j$ , en cada aparición, están cada uno independientemente insustituídos o  
 están sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halo, hidroxil,  
 alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_4$ , y haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ;  
 $R^2$  es  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-alquilo o  $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - $G^2$ ;  
 40  $G^2$  es un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros que contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos,  
 y cero o un átomo de nitrógeno como átomos anulares; o  $G^2$  es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo; y cada  
 $G^2$  está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo,  $-OH$ , alcoxi, y haloalquilo;  
 $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $G^3$ , hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino,  $-CN$ , halo,  $-OR^h$ , haloalquilo,  
 45  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}$ - $OR^h$ , o  $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}$ - $N(R^h)_2$ ;  
 $G^3$  es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente  
 insustituido o sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  
 alqueno  $C_2$ - $C_4$ , alquino  $C_2$ - $C_4$ , halo, haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ,  $=N-CN$ ,  $=N-OR^h$ ,  $-CN$ , oxo,  $-OR^h$ ,  $-OC(O)R^h$ ,  $-OC(O)N(R^h)_2$ ,  
 $-S(O)_2R^i$ ,  $-S(O)_2N(R^h)_2$ ,  $-C(O)R^h$ ,  $-C(O)OR^h$ ,  $-C(O)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)_2$ ,  $-N(R^h)C(O)R^h$ ,  $-N(R^h)S(O)_2R^i$ ,  $-N(R^h)C(O)O(R^j)$ , y  
 50  $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ ;  
 $R^{1a}$ ,  $R^{1h}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo,  
 alquilo  $C_1$ - $C_4$ , o haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ ;  
 $R^x$ , en cada aparición, es independientemente  $G^{1d}$ , alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo,  $-CN$ ,  $-OR^f$ - $OC(O)R^f$ ,  
 $-OC(O)N(R^f)_2$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2N(R^f)_2$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C(O)N(R^f)_2$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-N(R^f)C(O)R^f$ ,  $-N(R^f)S(O)_2R^e$ ,

-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -N(R)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-OC(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)OR<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)R<sup>f</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)O(R<sup>e</sup>), -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-N(R<sup>f</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, o -(CR<sup>1c</sup>R<sup>1d</sup>)<sub>q3</sub>-CN;

5 q1 es 1, 2, 3, o 4;

q2 y q4, en cada aparición, son cada uno independientemente 2, 3, 4, o 5;

q3 es 1, 2 o, 3;

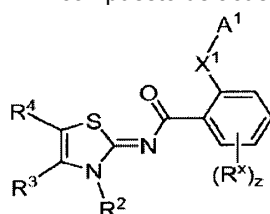
q5 y q6, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

z es 0, 1, 2, 3, o 4.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o -N=C(R<sup>b</sup>)(R<sup>q</sup>).

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II),



(II)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>), o -N=C(R<sup>b</sup>)(R<sup>q</sup>).

25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A<sup>1</sup> es -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>c</sup>).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en 2-(2-terc-butilhidrazino)-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

30 2-[2-({[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo;

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

35 2-[(acetilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dietilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;

40 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida;

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida; y

45 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-({[1-metil-2-oxopropiliden]amino}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de dolor en un mamífero que necesite tal tratamiento mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

55

5 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares en un mamífero que lo necesite, mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso para proporcionar neuroprotección en un mamífero que necesite tal tratamiento mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.