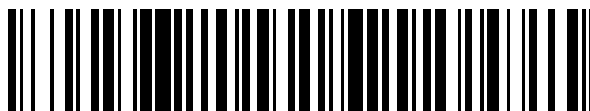


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 286**

51 Int. Cl.:

C07D 277/34 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)

C07D 277/38 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2012 E 12766618 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2758380**

54 Título: **Derivados del ácido benzoico como inhibidores de eIF4E**

30 Prioridad:

23.09.2011 US 201161538240 P

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

30.12.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

GILLESPIE, PAUL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 555 286 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido benzoico como inhibidores de eIF4E

5 Área de la invención

La presente invención está relacionada con los compuestos que inhiben eIF4E.

10 Antecedentes de la invención

Muchos estados patológicos se caracterizan por una proliferación y diferenciación incontroladas de las células. Estos estados patológicos abarcan una variedad de tipos celulares y enfermedades tales como el cáncer, la aterosclerosis y la restenosis.

15 El término cáncer se utiliza para describir una clase de enfermedades caracterizadas principalmente por un crecimiento celular incontrolado. El cáncer es actualmente una de las principales causas de muerte en el mundo y se cree que se convertirá en la principal causa de muerte en los próximos años. Para 2030, se calcula que habrá más de 20 millones de nuevos diagnósticos de cáncer al año, con por lo menos 13 millones de muertes.

20 Hay muchas formas diferentes de cáncer y muchos de estos tipos requieren diferentes formas de tratamiento. Las actuales formas principales de tratamiento para el cáncer incluyen cirugía, radioterapia, trasplante de médula ósea, inmunoterapia, terapia anti-angiogénica y el tratamiento con agentes citotóxicos (comúnmente conocido como quimioterapia). Un gran número de agentes citotóxicos se han utilizado para el tratamiento del cáncer en los últimos 70 años, incluyendo mostazas de nitrógeno tales como clorometina y estramustina; antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina y idarrubicina; compuestos que contienen platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antimetabolitos tales como dacarbazina, capecitabina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato y pemetrexed; inhibidores de la topoisomerasa tales como topotecano e irinotecano; inhibidores de la polimerización de la tubulina tales como vinblastina y vincristina; e inhibidores de la despolimerización de la tubulina, tales como paclitaxel y docetaxel.

30 Aunque muchos agentes anticancerígenos son conocidos y han logrado un éxito considerable como agentes terapéuticos para el tratamiento de una variedad de cánceres, todavía hay una necesidad significativa no satisfecha de nuevas terapias para el cáncer.

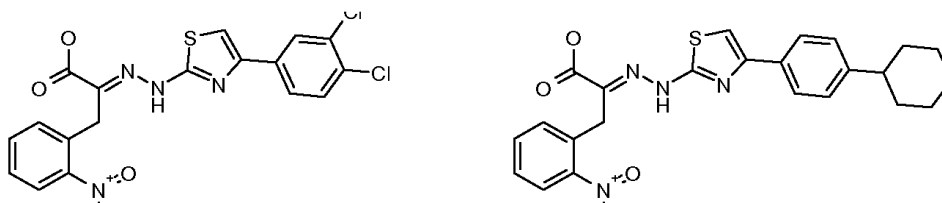
35 El factor de iniciación 4E de eucariotas (eIF4E) es una proteína de 24 kDa que juega un papel clave en la iniciación de la traducción del RNAm. En el inicio de la traducción del RNAm, eIF4E se une al tapón 7-metilguanosina en el extremo 5' de los RNAm y forma un complejo (llamado eIF4F) con la proteína de andamiaje eIF4G y la helicasa eIF4A. Se requiere de la formación de este complejo para la iniciación de la traducción dependiente de tapón y, por lo tanto, la unión de eIF4E a eIF4G es un evento crítico en este proceso.

40 Se ha identificado eIF4E como un objetivo prometedor en el campo de la oncología debido a una serie de datos que lo implican en la transformación y tumorigénesis.

45 Gerhard Wagner y colaboradores han dado a conocer dos inhibidores de molécula pequeña de la interacción eIF4E-eIF4G (Moerke, NJ et al. Cell 2007, 128, 257-267). Estos inhibidores tienen las fórmulas i y ii. Los análogos rigidizados del compuesto de fórmula ii los describieron el grupo de Wagner en la 240th National Meeting of the American Chemical Society (22-26 agosto de 2010) (ver MEDI-28, MEDI-78, MEDI-94 y MEDI-479, que se han resumido en los Chemical Abstracts como AN 2010:1011638, AN 2010:1011687, AN 2010:1011703 y AN 2010:1012083, respectivamente). La actividad del compuesto de fórmula ii se ha demostrado *in vivo* en un modelo de rata de consolidación del miedo, que depende de la formación del complejo eIF4F (Hoeffler, CA et al. Proc. Nat. Acad. Sci USA 2011, 108, 3383-3388). En otro estudio, el compuesto de fórmula ii, cuando se combina con la proteína inductora de apoptosis TRAIL, inhibe la interacción eIF4E/eIF4G y también inhibe el crecimiento y la apoptosis inducida en células de cáncer de pulmón humano. Sin embargo, experimentos posteriores que utilizaban siRNA sugieren que el aumento de la actividad de TRAIL por 4EGI-1 es independiente de la traducción dependiente de tapón (Fan, S. et al. Neoplasia 2010, 12, 346-356)

55

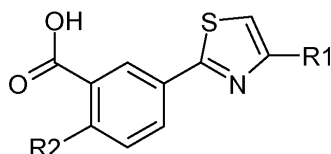
Las patentes WO2007/118149 y WO2006/078942 describen los derivados tiazol como inhibidores de eIF4E.



60

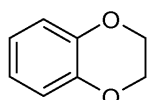
Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos inhibidores de eIF4E de fórmula I, como se expone a continuación:



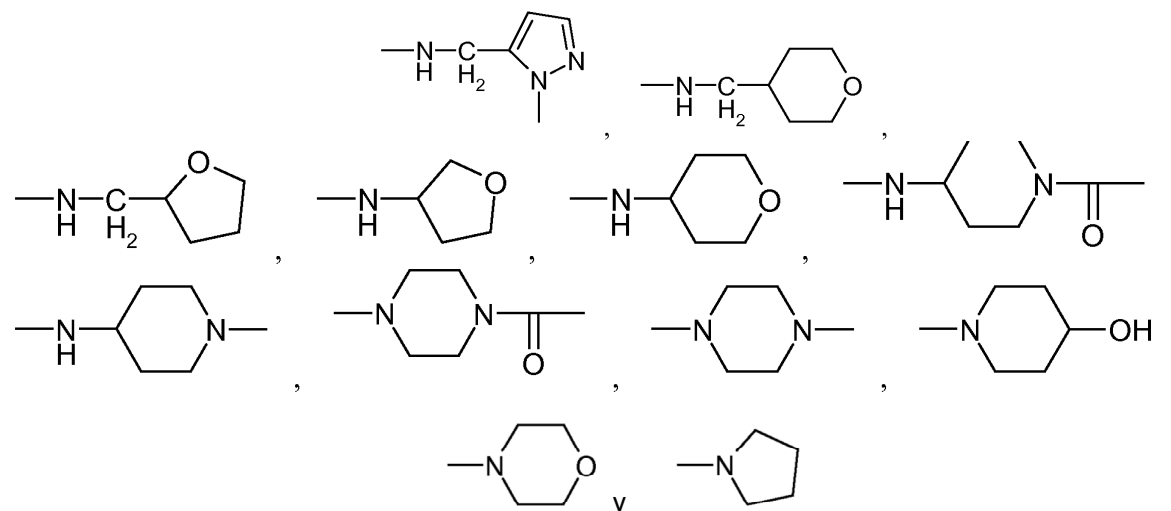
Fórmula I

En el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



bromotienilo, tienilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -S(O)₂-metilo y ciano; en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

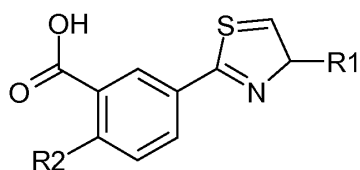
- tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;
- piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano;
- pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxi y isopropilo; y
- fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxi, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en



y -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y -(CH₂)_n-X4, en el que n es 1, 2 o 3 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -N(metil)₂, -N(etil)₂, piridilo, tienilo, morfolinilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo, y sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

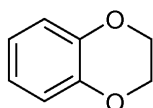
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos inhibidores de eIF4E de fórmula I:



Fórmula I

en el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



5

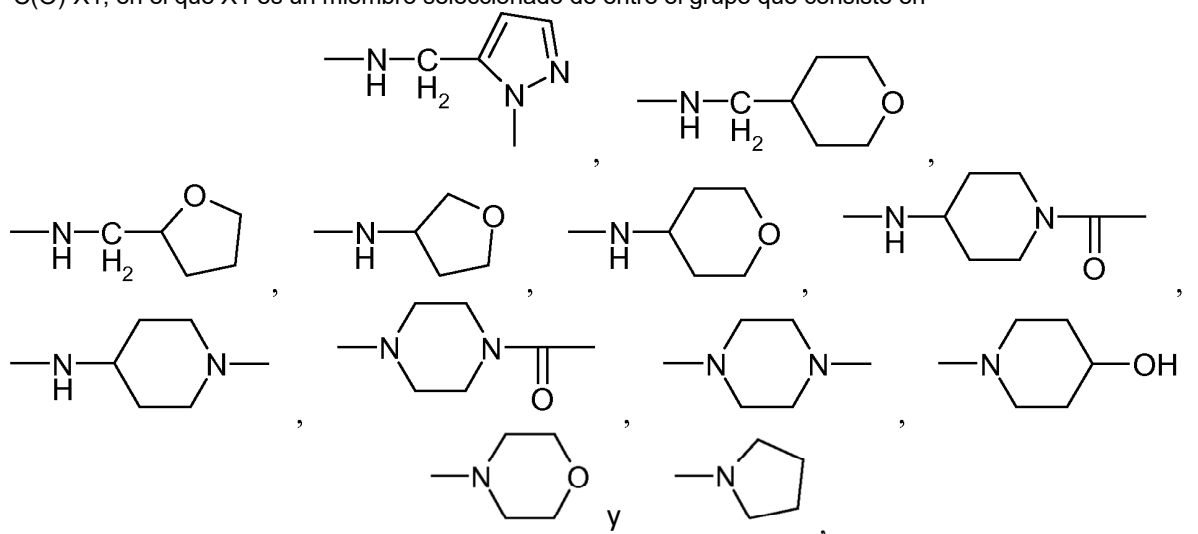
bromotienilo, tienilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -S(O)₂-metilo y ciano; en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

10

tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro; piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano;

15

pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxilo e isopropilo; y fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxilo, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en



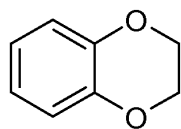
20

25

y -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y -(CH₂)_n-X4, en el que n es 1, 2 o 3 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -N(metil)₂, -N(etil)₂, piridilo, tienilo, morfolinilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo; y las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

30

En otro aspecto, la invención se dirige a compuestos de fórmula I, en el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



35

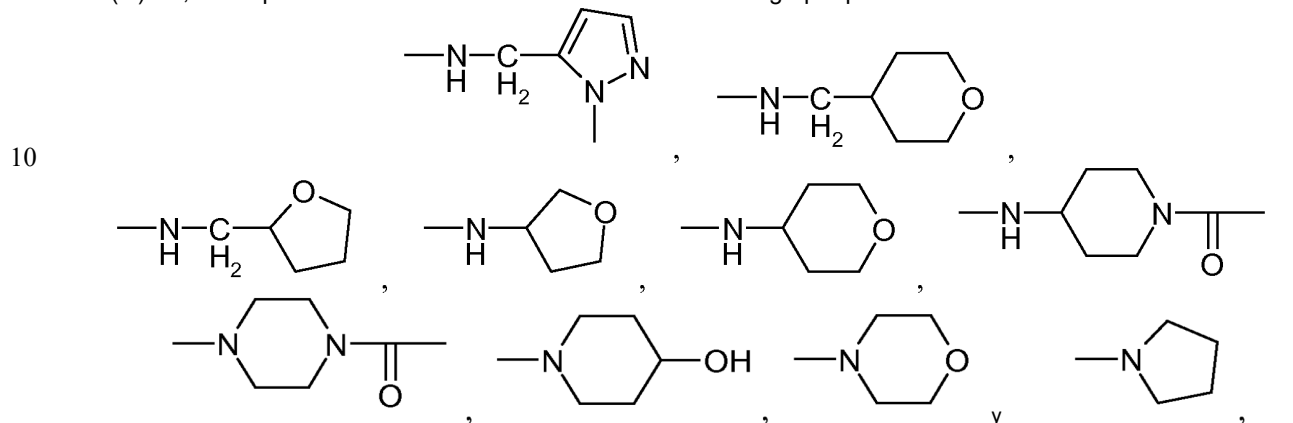
bromotienilo, tienilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y ciano; en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;

piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano;

5 pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxi e isopropilo; y

fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxi, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en

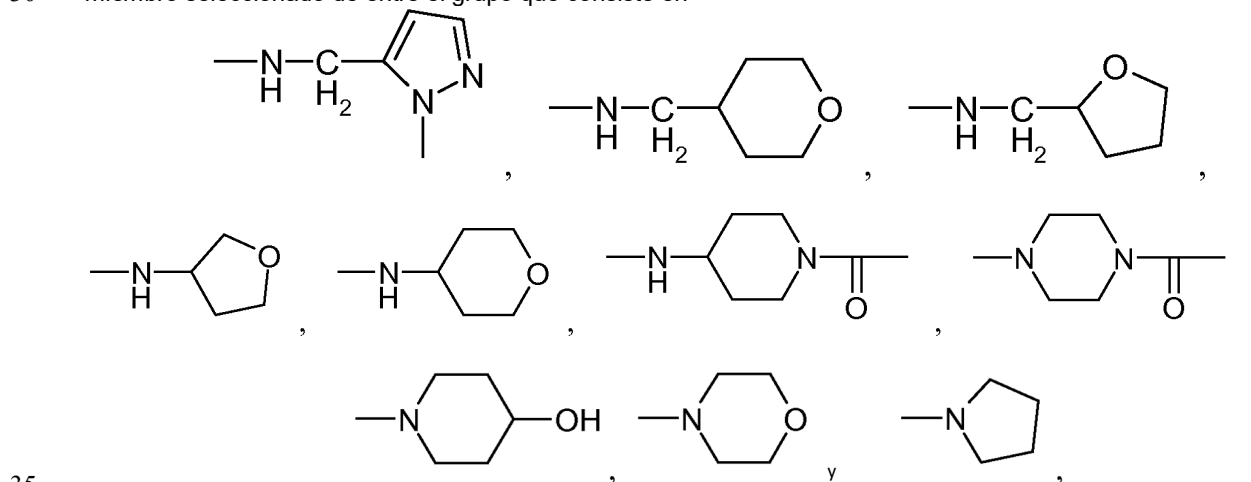


15 y -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y -(CH₂)_n-X4, en el que n es 1 o 2 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo, tienilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo; y las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

20 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y ciano.

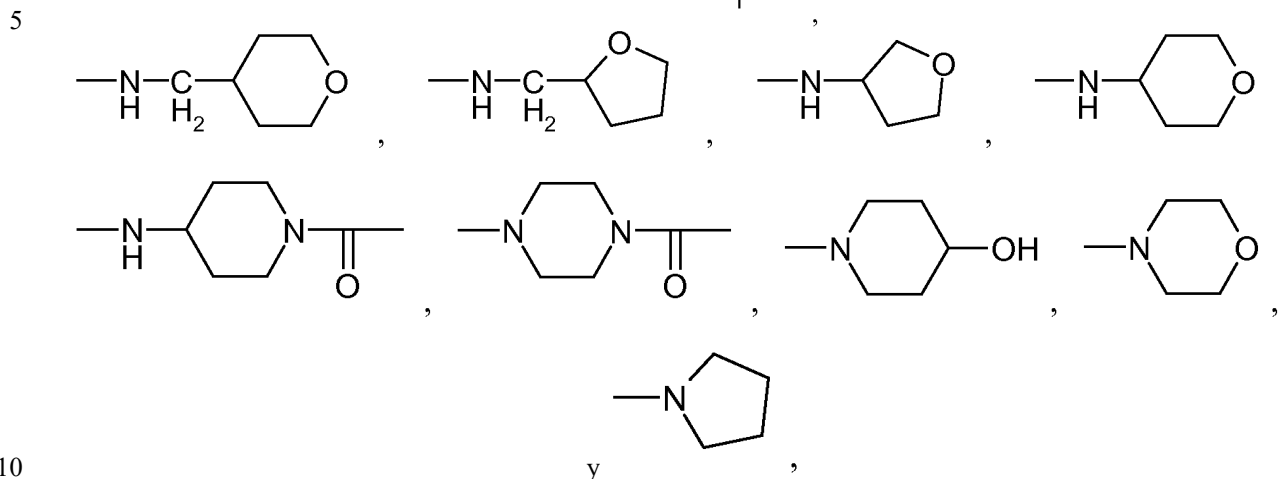
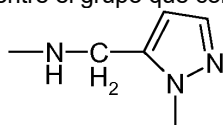
25 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en el que R2 es fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxi, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometil y nitro.

30 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en el que R2 es fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxi, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en



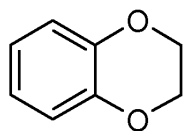
40 y -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y -(CH₂)_n-X4, en el que n es 1 o 2 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo, tienilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 es diclorofenilo y R2 es fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxilo, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en



y -NH-X2, en los que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y -(CH₂)_n-X4, en los que n es 1 o 2 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo, tienilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



20 bromotienilo, tienilo y piridilo.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 es diclorofenilo.

25 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 es 3,4-diclorofenilo.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R1 es 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-p-tolil-, 4-piridin-2-il-, 4-piridin-3-il-, 4-piridin-4-il-, 4-tiofen-2-il-, 4-tiofen-3-il-, 4-tiofen-3-il-, 4-tiofen-3-il-, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo o 5-bromo-tiofen-2-ilo.

35 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

40 tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;
 piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano; y
 pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxilo e isopropilo.

45 En otro aspecto adicional, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R2 es nitrofenilo.

En otro aspecto adicional, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R2 es 2-nitrofenilo.

En otro aspecto adicional, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I en los que R2 es 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-fenilo, 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-, 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-, 2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-, 2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-, 2-(2-metoxi-piridin-3-il)-, 2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-, 2-(2-metil-piridin-3-il)-, 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-, 2-(3-metil-piridin-4-il)-, 2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-, 2-(4-metil-tiofen-3-il)-, 2-(5-cloro-piridin-3-il)-, 2-(5-fluoro-piridin-2-il)-, 2-(6-ciano-piridin-2-il)-, 2-(6-metoxi-piridin-2-il)-, 2',3',5'-tricloro-fenilo, 2',3',5'-trifluoro-fenilo, 2',3'-dicloro-fenilo, 2',3'-difluoro-fenilo, 2',4'-bis-trifluorometil-fenilo, 2',4'-dicloro-fenilo, 2',4'-difluoro-fenilo, 2',5'-dicloro-fenilo, 2',5'-difluoro-fenilo, 2'-acetil-fenilo, 2'-carbamoil-fenilo, 2'-cloro-2'-fluoro-fenilo, 2'-cloro-3'-trifluorometil-fenilo, 2'-cloro-4'-etoxi-fenilo, 2'-cloro-4'-fluoro-fenilo, 2'-cloro-4'-metoxi-fenilo, 2'-cloro-4'-metil-fenilo, 2'-cloro-4'-trifluorometil-fenilo, 2'-cloro-5'-ciano-fenilo, 2'-cloro-5'-fluoro-fenilo, 2'-cloro-5'-hidroxi-fenilo, 2'-cloro-5'-metoxi-fenilo, 2'-cloro-5'-metil-fenilo, 2'-cloro-5'-trifluorometoxifenilo, 2'-cloro-5'-trifluorometil-fenilo, 2'-ciano-fenilo, 2'-fluoro-4'-carboxi-fenilo, 2'-fluoro-fenilo, 2'-formil-5'-metil-fenilo, 2'-formil-fenilo, 2'-metoxi-6'-cloro-fenilo, 2'-metoxi-fenilo, 2'-metil-4'-ciano-fenilo, 2'-metilfenilo, 2'-nitro-5'-trifluorometil-fenilo, 2'-nitro-fenilo, 2-piridin-3-il-, 2-piridin-4-il-, 2-pirimidin-5-il-, 3'-acetil-fenilo, 3'-cloro-4'-ciano-fenilo, 3'-ciano-fenilo, 3'-metoxi-fenilo, 3'-nitro-fenilo, 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilo, 4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-fenilo, 4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilo, 4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-fenilo, 4'-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-fenilo, 4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-metil-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-fenilo, 4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilo, 4'-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilo, 4'-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-fenilo, 4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilo, 4'-(morfolin-4-carbonil)-fenilo, 4'-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilo, 4'-(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-fenilo, 4'-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-fenilo, 4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-fenilo, 4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-fenilo, 4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilo, 4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-fenilo, 4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilo, 4'-acetil-fenilo, 4'-bencilcarbamoil-fenilo, 4'-carbamoil-2'-metil-fenilo, 4'-carboxi-2'-metil-fenilo, 4'-cloro-3'-ciano-fenilo, 4'-cloro-fenilo, 4'-ciano-fenilo, 4'-fluoro-2'-trifluorometil-fenilo, 4'-fluoro-fenilo, 4'-metoxi-2'-nitro-fenilo, 4'-metoxi-2'-trifluorometil-fenilo, 4'-nitro-fenilo, 4'-fenetilcarbamoilfenilo, 5'-acetil-2'-cloro-fenilo, 5'-carbamoil-2'-cloro-fenilo, 5'-cloro-2'-ciano-fenilo, 6'-cloro-2'-fluoro-3'-metil-fenilo, 6'-cloro-2'-fluoro-fenilo, 6'-fluoro-3'-metil-fenilo o fenilo.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula I, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en

ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2,4'-dicarboxílico,
 ácido 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

- ácido 4-[4-(2,4-dimetil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 5 ácido 5'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 10 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 15 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 20 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 25 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 30 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fenetilcarbamoil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 35 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 40 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-bencilcarbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 45 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 50 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzoico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-etoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 55 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico,
 60 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-pirimidin-5-il-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(3-metil-piridin-4-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzoico,
 65 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-3-il-benzoico,
 ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-4-il-benzoico,

ácido 2-(6-ciano-piridin-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 5 ácido 2'-cloro-5'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-carbamoil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-cloro-2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 10 ácido 4'-cloro-3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 3'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-acetil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 15 ácido 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-5'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 20 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-bis-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 25 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',5'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3',5'-trifluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 30 ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 35 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzoico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 40 ácido 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',5'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',3',5'-tricloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 45 ácido 2',4'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',3'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico y
 50 ácido 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 o las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

La frase "un" o "una" entidad como se utiliza aquí se refiere a una o más de esa entidad, por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden utilizarse aquí de forma intercambiable.

Tal como se utiliza en esta descripción, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende" se han de interpretar con significado abierto. Es decir, los términos han de interpretarse como sinónimo de las frases "que tienen al menos" o "incluyendo por lo menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de una composición o compuesto, la expresión "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos los componentes o características citadas, pero también puede incluir componentes o características adicionales.

Tal como se utiliza aquí, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se utiliza en sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "o/o".

El término "independientemente" es utilizado aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier ejemplo sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma o una definición diferente dentro del mismo compuesto. Así, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier porción o fórmula que representa y describe un compuesto empleado o reivindicado en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten sólo si tales compuestos resultan en compuestos estables.

Un enlace dibujado en un sistema de anillo (en oposición a conectado en un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

El término "opcional" u "opcionalmente" como se utiliza aquí significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede, pero no debe necesariamente, aparecer y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que la porción opcionalmente sustituida puede incorporar un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

La frase "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles, triples o aromáticos. Si un sustituyente se indica como "enlace" o "ausente", los átomos unidos a los sustituyentes están conectados directamente.

El término "alrededor de" se utiliza aquí con el significado aproximadamente, en la región de, más o menos, o cerca de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza en conjunción con un rango numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos indicados.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden mostrar tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual por lo general producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas de la molécula y el ambiente al que se expone, por ejemplo el disolvente, temperatura, pH, etc. Por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, como el acetaldehído, la forma ceto predomina mientras en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen los tautómeros ceto / enol ($-C(=O)-CH_2- \leftrightarrow -C(OH)=CH-$), amida / ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente comunes en anillos heteroarilo y heterocíclicos, y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

Los términos científicos y técnicos utilizados aquí tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Aquí se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Las obras de referencia estándar que establecen los principios generales de la farmacología incluyen The Pharmacological Basis of Therapeutic de Goodman y Gilman, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Cualquier material y/o métodos adecuados conocidos por los expertos pueden utilizarse en la realización de la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferibles. Los materiales, reactivos y similares a las que se hacen referencia en la siguiente descripción y ejemplos pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Las definiciones que se describen en este documento pueden agregarse para formar combinaciones químicamente relevantes, como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocíclico", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo que sigue a otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", este pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo y por lo tanto incluye el bencilo y el feniletilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. El "hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, hidroximetilo, 3-hidroxipropilo y así sucesivamente. En consecuencia, como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo definido anteriormente. El término $-(ar)alquilo$ se refiere tanto a un alquilo no sustituido como a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere tanto a un grupo arilo como heteroarilo.

El término "acilo" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en el que R es hidrógeno o alquilo inferior como se ha definido aquí. El término "alquilcarbonilo" como se usa aquí denota un grupo de fórmula $C(=O)R$ en el que R es alquilo como se ha definido. El término acilo C1-6 se refiere a un grupo $-C(=O)R$ en los que el grupo R contiene hasta 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" como se usa en este documento significa un grupo

de fórmula $C(=O)R$ en el que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" como se usa aquí denota un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.

5 El término "éster" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-C(=O)O$ en el que R es alquilo inferior como se define aquí.

10 El término "alquilo" como se usa aquí denota un residuo de hidrocarburo monovalente de cadena no ramificada o ramificada, saturada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un residuo de hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un "alquilo C1-10" tal como se utiliza aquí, se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, i-propilo, nbutilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

15 Cuando el término "alquilo" es utilizado como un sufijo siguiendo otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo" este pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo específicamente nombrado. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" denota el radical $R'R''-$, en el que R' es un radical fenilo y R'' es un radical alquilenilo como se define aquí con el entendimiento de que el punto de unión de la porción fenilalquilo estará en el radical alquilenilo. Ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto que R' es opcionalmente un arilo o un radical heteroarilo.

20 Los términos "haloalquilo" o "halo-alquilo inferior" o "haloalquilo inferior" se refiere a una cadena de residuos hidrocarburo recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en la que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

30 El término "alquilenilo" o "alquilenilo" como se utiliza aquí indica un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a no ser que se indique de otro modo. Ejemplos de radicales alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

35 El término "alcoxi" como se utiliza aquí significa un grupo $-O$ -alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente, como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, lo que incluye sus isómeros. Un "alcoxi inferior" como se utiliza aquí indica un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido previamente. Un "alcoxi C1-10" como se utiliza aquí se refiere a un $-O$ -alquilo en el que alquilo es C1-10.

40 El término "arilo" indica un sistema de anillo monovalente aromático carbocíclico, mono o bicíclico, que comprende de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de porciones arilo incluyen fenilo y naftilo.

El término "haloalcoxi" o "halo-alcoxi inferior" o "haloalcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi inferior, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

45 El término "hidroxialquilo" como se utiliza aquí indica un radical alquilo como se ha definido aquí, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se sustituyen por grupos hidroxilo.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" como se utilizan aquí se refieren a un grupo de fórmula $-S(=O)_2R$ en el que R es alquilo o arilo, respectivamente y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

50 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino" como se utilizan aquí se refieren a un grupo de fórmula $-NR'S(=O)_2R$ en el que R es alquilo o arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C1-3 y alquilo y arilo son como se han definido aquí.

55 El término "cicloalquilo" como se utiliza aquí se refiere a un anillo carbocíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Un "cicloalquilo C3-7" o "cicloalquilo inferior" como se utiliza aquí se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

60 El término carboxi-alquilo como se utiliza aquí se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un carboxilo con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a una porción $-CO_2H$.

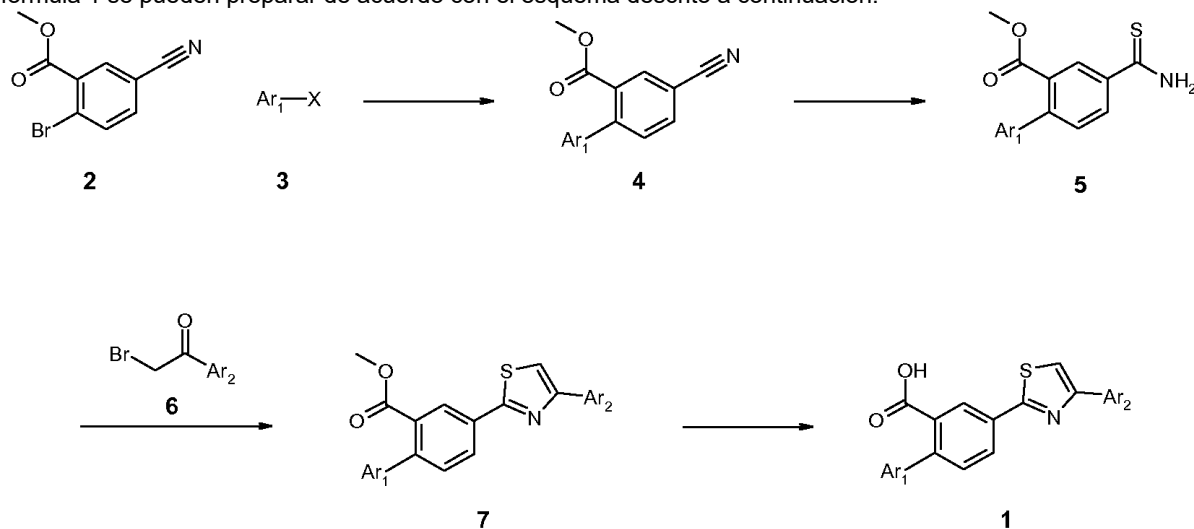
65 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" como se utiliza aquí significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo en el que al menos un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo de la lista de heteroátomos N, O o S. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo sólo necesita tener cierto carácter aromático. Un heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente como se define directamente a

5 continuación. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos e incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, menor haloalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Ejemplos de porciones bicíclicas incluyen, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridinilo y benzisotiazolilo. Las porciones bicíclicas pueden sustituirse opcionalmente en cada anillo.

15 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" como se utiliza aquí indica un radical cíclico saturado o no saturado monovalente, que consiste en uno más o anillos, preferiblemente uno o dos anillos, lo que incluye sistemas de anillos espirocíclico, de tres a ocho átomos por anillo, dotadas de uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos de entre N, O o S(O)O-2) y que pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y formas iónicas de los mismos, a no ser que se indique de otro modo. Ejemplos de radicales heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo y imidazolinilo y formas iónicas de los mismos.

25 Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente Invención se pueden preparar por cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Generalmente, los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar de acuerdo con el esquema descrito a continuación.



30 Esquema 1

35 Un enfoque general para la síntesis de los compuestos de la invención es el que se muestra en el Esquema 1. El material de partida para este esquema, 2-bromo-5-cianobenzoato de metilo, que tiene la fórmula 2, se encuentra disponible a nivel comercial, por ejemplo de Ark Pharm, Inc. 1840 Industrial Drive, Suite 820, Libertyville, IL 60048, EE.UU. y de Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, Reino Unido. Este compuesto también se puede preparar como se describe a continuación en los Ejemplos.

40 De acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 1, un compuesto de fórmula 2 se somete a una reacción de transición catalizada por metales con un compuesto de fórmula 3, en la que X representa un grupo que puede actuar como grupo saliente en una reacción de acoplamiento catalizada por metales nobles, como la reacción de Suzuki o la reacción de Stille, para dar lugar a un biarilo de fórmula 4. El nitrilo del compuesto de fórmula 4 se convierte entonces en una tioamida, dando lugar al compuesto de Fórmula 5. La tioamida de fórmula 5 a continuación, se somete a una síntesis de tiazol de Hantzsch haciéndola reaccionar con un compuesto de fórmula 6 para dar lugar al compuesto de fórmula 7. El grupo éster del compuesto de fórmula 7 se escinde entonces para dar lugar al compuesto deseado de fórmula 1.

La reacción de un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3, en la que X representa ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, trimetilestano o tri-n-butil-estano, para dar lugar a un compuesto de fórmula 4, se puede efectuar utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki o de Stille que son bien conocidas para un experto medio en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente por reacción de un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en la que X representa B(OH)₂, en un disolvente inerte adecuado como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) o un éter (por ejemplo, dioxano) o agua, o incluso en una mezcla de tales disolventes, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto que se puede reducir *in situ* para dar paladio (0) (por ejemplo, acetato de paladio (II) o cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II)), en la presencia adicional opcional de una cantidad catalítica de un ligando de fosfina, por ejemplo tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, o alternativamente, en presencia de un complejo preformado de paladio (0) con un ligando de fosfina como bis(triciclohexilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino, (por ejemplo, fosfato de potasio o carbonato de sodio) a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 grados, y preferiblemente entre aproximadamente temperatura ambiente y unos 50 grados. La reacción de Suzuki será familiar para un experto promedio en la materia de la síntesis orgánica y se ha revisado varias veces, en particular en Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2,457-2,483 y, más recientemente, en Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Tetrahedron 2008, 64, 3,047-3101. Ejemplos de condiciones específicas útiles para acoplamiento de Suzuki se pueden encontrar en muchas referencias en la literatura, incluyendo: Tiede, S. et al. Angew. Chem. Intl. Edn. 2010, 49, 3972-3975; Schmidt, A. y Rahimi, A. Chem. Common. 2010, 46, 2995-2,997; Lee, S. H. et al. US 20100063281; y Tobisu, M. et al. J. Org. Chem. 2010, 75, 4835-4840 (información de apoyo). El acoplamiento de Stille es bien conocido para un experto promedio en el campo de la síntesis orgánica y puede utilizarse como una alternativa al acoplamiento de Suzuki, y ejemplos de condiciones para éste se han proporcionado anteriormente. El acoplamiento de Stille se ha revisado, lo que incluye Farina, V. et al. Org. Reactions 1997, 50, 1-652. Ejemplos de condiciones específicas que se han utilizado para el acoplamiento de Stille pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en Littke, AF et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5343-6348; en Alberati-Giani, D. et al. US 7462617; y en Robl, J. A. US 5072023.

La reacción de un nitrilo de fórmula 4 para dar una tioamida de fórmula 5 puede llevarse a cabo usando una variedad de reacciones que son bien conocidos en el campo de la química orgánica. Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo usando hidrógenosulfuro de sodio en un disolvente inerte como etanol, agua o dimetilformamida a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 60°C. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Guo, XZ. et al. Bioorg. Med. Chef. 2008, 16, 10301-10310; en Ali, A. et al. US 20090137548; en Kim, G. T. et al. WO 2005040127; y en Manaka, A. y Sato, M. Synth. Commun. 2005, 35, 761-764. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo tratando el compuesto de fórmula 4 con sulfuro de amonio en un disolvente, como una mezcla de trietilamina y piridina, o una mezcla de agua y metanol, a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C, opcionalmente bajo irradiación de microondas. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Crane, LJ et al. Tetrahedron 2004, 60, 5325-5330; o en Yao, W. et al. US 7776874. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante la adición de sulfuro de hidrógeno gas a una solución del nitrilo en trietilamina y en presencia opcional de disolventes y/o bases adicionales como la piridina o el dioxano, y permitir que la reacción proceda a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 90°C. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Ash, ML et al. US 6329528; en Jian, F. F. et al. J. Fluorine Chem. 2006, 127, 63-67; en Brunck, T. K. et al. US 6342504; y en Hull, J. W. Jr. et al. Org. Process Res. Devel. 2009, 13, 1125-1129. La reacción también puede llevarse a cabo utilizando ditiofosfato de dietilo, puro, en un disolvente inerte como diclorometano o cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a aproximadamente temperatura ambiente, o en una mezcla de agua y tetrahidrofurano a aproximadamente 80°C. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo, en Choi, IY et al. WO 2006137658; en Bouillot, A. M. J. et al. WO 2009071504; en Stump, B. et al. Heterocycles 2007, 72, 293-326; y en Soh, C. H. et al. J. Comb. Chem. 2006, 8, 464-468. La reacción también se puede llevar a cabo tratando el nitrilo de fórmula 4 con pentasulfuro de fósforo en un disolvente inerte como metanol o etanol a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo, en Zhang, N. et al. US 20090270363; en Kaboudin, B. y Elhamifar, D. Synthesis 2006, 224-226; y en Cummings, C. G. et al. Org. Lett. 2009, 11, 25-28.

La reacción de una tioamida de fórmula 5 con una bromometilcetona de fórmula 6 puede llevarse a cabo utilizando cualquier método convencional. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de la tioamida de fórmula 5 con la bromometilcetona de fórmula 6 en un disolvente inerte como un alcohol (por ejemplo, etanol) o un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano) a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100°C. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Oalman, C. et al. WO 2009058348; en Saha, A. K. et al. US 7241812; en Yu, D. T. et al. US 6156776; en Dumaitre, B. y Dodic, N. J. Med. Chem. 1996, 39, 1635-1644; y en Wright, S. W. et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 3865-3877.

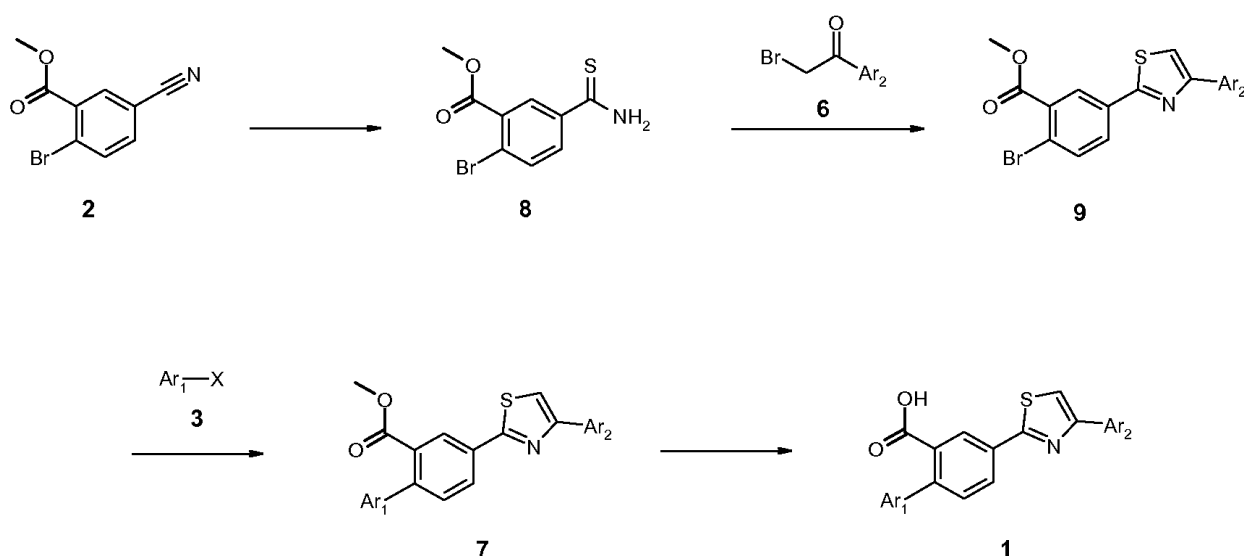
La hidrólisis de un compuesto de fórmula 7 para dar el compuesto de la invención de la fórmula 1 puede llevarse a cabo usando unas condiciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica, muchas de las cuales

se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York 1991]. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse convenientemente mediante el tratamiento del compuesto de fórmula 7 con uno o más equivalentes de un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, como una

5 mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 100°C y aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 60°C.

10 Será evidente para un experto promedio en la materia de la síntesis orgánica que cualquier grupo hidrolíticamente inestable, como los ésteres, nitrilos o similares, en el grupo Ar₂ en el compuesto de fórmula 7 también estará sujeto a la escisión durante la reacción de hidrólisis mencionada arriba. Este puede ser el resultado deseado, como cuando el compuesto deseado contiene un grupo carboxilato o carboxamida. Como es bien conocido en la técnica, la escisión del grupo éster de metilo para dar el ácido deseado de Fórmula 1 sin la escisión de otros grupos como los

15 ésteres más impedidos, amidas o nitrilos se realiza mediante la correcta elección de las condiciones de reacción, como el uso de sólo un equivalente de base o manteniendo baja la temperatura de reacción (por ejemplo, alrededor de 0°C).



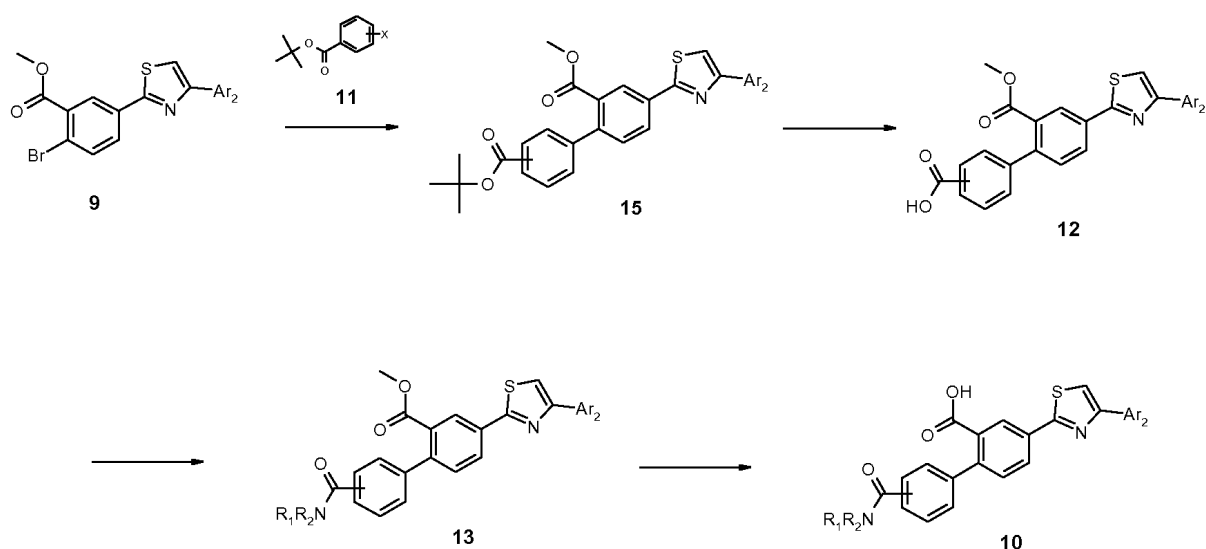
Esquema 2

20 Un segundo enfoque general para la síntesis de los compuestos de la invención se muestra en el Esquema 2 en el que se modifica el orden de los pasos indicados en el Esquema 1. De acuerdo con este proceso, un compuesto de fórmula 2 se convierte a la tioamida de fórmula 8 utilizando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión del compuesto de fórmula 4 al compuesto de fórmula 5. La tioamida de fórmula 8 se puede convertir entonces en el tiazol de fórmula 9 usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión del

25 compuesto de fórmula 5 en el compuesto de fórmula 7. El bromuro de arilo de fórmula 9 a continuación, se somete a una reacción de transición catalizada por metales con un compuesto de fórmula 3, en la que X representa un grupo que puede actuar como un grupo saliente en una reacción de acoplamiento catalizada por un metal noble, como una reacción de Suzuki o una reacción de Stille, para dar lugar a un biarilo de fórmula 7. Las condiciones para la

30 reacción de acoplamiento catalizadas por metales nobles son análogas a las descritas anteriormente para la conversión del compuesto de fórmula 2 en el compuesto de fórmula 4. El grupo éster del compuesto de fórmula 6 entonces se escinde para dar lugar al compuesto de fórmula 1 deseado, por ejemplo usando las condiciones descritas anteriormente.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula 10. Tales compuestos se pueden hacer usando el proceso descrito en el Esquema 3.



Esquema 3

De acuerdo con este proceso, un compuesto de fórmula 9, que se puede preparar como se ha descrito anteriormente, se somete a una reacción de transición catalizada por metales con un compuesto de Fórmula 11, en la que X representa ácido borónico, éster boronato, trifluoroborato de potasio, trimetilestaño o tri-n-butyl-estaño, para dar un biarilo de fórmula 15. El éster de terc-butilo se escinde selectivamente para dar el ácido carboxílico de fórmula 12. El ácido se acopla entonces con una amina de fórmula HNR₁R₂ para dar la amida de fórmula 13 y luego el éster de metilo se escinde para dar el compuesto de la invención de fórmula 10.

La reacción de transición catalizada por metales del bromuro de arilo de fórmula 9 con el compuesto de fórmula 11, en la que X representa ácido borónico, éster boronato, trifluoroborato de potasio, trimetilestaño o tri-n-butyl-estaño, para dar un compuesto de Fórmula 15 se puede efectuar utilizando cualquier medio convencional. Para ejemplos, esta transformación puede llevarse a cabo usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la conversión del compuesto de fórmula 2 en el compuesto de fórmula 4.

La escisión del éster de terc-butilo presente en el compuesto de fórmula 7 para dar el mono-éster de fórmula 8 puede llevarse a cabo utilizando medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 7 se puede tratar con un ácido orgánico fuerte (preferiblemente ácido trifluoroacético) en un disolvente inerte como un hidrocarburo halogenado (preferiblemente diclorometano o cloroformo) a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones exactas para tal reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Bartel, S. et al. US 20100029772; en Thompson, T. y Willis, P. US 20080146612; en Ford, R. et al. US 20080153850, y en Hirashima, S. et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 4721-4736.

El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 12 con una amina de estructura HNR₁R₂ (disponibilidad y preparación de los mismos descritos a continuación), según el Esquema 3, se puede lograr usando métodos bien conocidos para un experto promedio en la materia. Por ejemplo, la transformación se puede llevar a cabo mediante la reacción de un ácido carboxílico de fórmula 12 o de un derivado apropiado del mismo, como un éster activado, con una amina de estructura HNR₁R₂ o la correspondiente sal de adición ácida (por ejemplo, el clorhidrato) en presencia, si es necesario, de un agente de acoplamiento (muchos ejemplos son bien conocidos en la química de péptidos). La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando el ácido carboxílico de fórmula 12 con la base libre o clorhidrato de la amina de estructura HNR₁R₂ en presencia de una base apropiada, como diisopropiltilamina, un agente de acoplamiento como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o TSTU o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-hidrocloruro y etilcarbodiimida en presencia opcional de un catalizador como el 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, en un disolvente inerte, como un hidrocarburo clorado (por ejemplo, diclorometano) o N, N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Fuentes de los compuestos de fórmula 3

Muchos compuestos de fórmula 3 en los que X representa B(OH)₂, están disponibles a nivel comercial y los ejemplos se muestran a continuación.

De ASDI Incorporated, 601 Interchange Blvd., Newark, DE 19711, USA: ácido 2-acetilfenilborónico; ácido fenilborónico.

De Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA.: ácido 2-acetil-3-tienilborónico; ácido 2-metil-4-cianofenilborónico.

De Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA: ácido 4-(metanosulfinil)bencenborónico.

De Chem-Impex International, Inc., 935 Dillon Drive, Wood Dale, IL 60191, USA: ácido 4-metilpiridin-2-borónico.

De Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, USA: ácido 2,3,5-trifluorofenilborónico, ácido 2,3-diclorofenilborónico, ácido 2,3-difluorofenilborónico, ácido 2,4,6-tricloro-fenilborónico, ácido 2,4-diclorofenilborónico, ácido 2,5-diclorofenilborónico, ácido 2,5-difluorofenilborónico, ácido 2-aminocarbonilfenilborónico, ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico, ácido 2-cloro-5-hidroxibencenborónico, ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico, ácido 2-cloro-5-metilfenilborónico, ácido 2-clorofenilborónico, ácido 2-clorotiofen-3-borónico, ácido 2-cianofenilborónico, ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico, ácido 2-fluorofenilborónico, ácido 2-metoxipiridin-3-borónico hidrato, ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 2-picolin-3-borónico sal de clorhidrato, ácido 3-acetilfenilborónico, ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico, ácido 3-clorotiofen-2-borónico, ácido 3-cianofenilborónico, ácido 3-metoxifenilborónico, ácido 3-picolin-4-borónico HCl, ácido 4-acetilfenilborónico, ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico, ácido 4-cloro-3-cianofenilborónico, ácido 4-cloro-fenilborónico, ácido 4-ciano-2-fluorofenilborónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido 4-isopropilpirimidin-5-borónico, ácido 4-metil-3-tiofeneborónico, ácido 4-nitrofenilborónico, ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico, ácido 5-cloropiridin-3-borónico, ácido 5-fluoropiridin-2-borónico, ácido 6-metoxipiridin-2-borónico, ácido piridin-3-borónico, ácido piridin-4-borónico, ácido pirimidin-5-borónico.

De CombiPhos Catalysts, Inc., P.O. Box 220, Princeton, NJ 08542-0220, USA: ácido 6-cloropirazin-2-borónico, ácido 6-cianopiridin-2-borónico.

De Frontier Scientific, Inc., P.O. Box 31, Logan, UT 84323-0031, USA: ácido 2,4-difluorofenilborónico, ácido 2-cloro-5-cianofenilborónico, ácido 2-formil-5-metilfenilborónico, ácido 2-formilfenilborónico, ácido 2-metoxifenilborónico, ácido 3-nitrofenilborónico, ácido 4-fluorofenilborónico.

De Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA: ácido 2-cianopiridin-3-borónico.

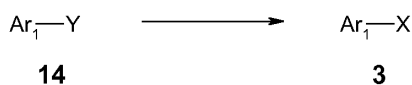
Varios compuestos de fórmula 3 en los que X representa trialquilestaño, están disponibles a nivel comercial y se muestran ejemplos a continuación.

De Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA.: trimetil(fenil)estaño; tributilfenilestanano, 5-(tributilestanil)pirimidina, 2-(tributilestanil)pirazina.

De Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, United Kingdom: 4-fluoro-(tributilestanil)benceno, tributil(5-fluoro-2-metoxifenil)estanano, 5-fluoro-2-metil-(tributilestanil)benceno, 3-metoxi(tri-n-butilestanil)benceno, tributil(2-metoxifenil)estanano, tributil(3-(trifluorometil)fenil)estanano.

De Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA: 4-(tributilestanil)piridina.

Además de usar los compuestos de fórmula 3 disponibles a nivel comercial en los que X representa B(OH)₂ o trialquilestaño, tales compuestos se pueden sintetizar mediante procedimientos que son bien conocidos para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto de este tipo se puede sintetizar convenientemente según el Esquema 4 a partir de un compuesto de fórmula 14, en el que Y representa bromo o yodo, mediante el tratamiento con un alquil-litio (por ejemplo n-butil-litio) o magnesio (para formar el reactivo de Grignard) en un disolvente adecuado inerte como un éter (como el tetrahidrofurano o éter de dietilo) a una temperatura apropiada para la reacción (por ejemplo, aproximadamente a -78°C para la reacción con un alquil-litio, o aproximadamente a temperatura ambiente para la reacción con magnesio), seguido de un tratamiento con borato de trialquilo o cloruro de trialquilestaño para formar el compuesto de fórmula 3 en el que X representa B(OH)₂ o trialquilestaño, respectivamente. Será obvio para un experto promedio en la materia de la química orgánica sintética que este enfoque está desfavorecido para la preparación de compuestos de fórmula 3 a partir de compuestos de fórmula 14 que contienen grupos funcionales que no son compatibles con los reactivos de alquil-litio o de organomagnesio utilizados en la reacción. Un enfoque alternativo adecuado se describe a continuación.



Esquema 4

Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante catálisis con un metal noble. De acuerdo con esta ruta, el compuesto de fórmula 14 se hace reaccionar convenientemente con un hexa-alkil-distanano (como el hexametil-distanano o hexa-n-butil-distanano) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano], en presencia de un catalizador metálico noble (preferiblemente un catalizador de

paladio como el tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II) y en la presencia adicional opcional de una cantidad catalítica de un ligando de fosfina, como por ejemplo tri-*o*-tolilfosfina o tri-*terc*-butilfosfina. En el caso de una reacción con un hexa-alquildistanano, la reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina), mientras que en el caso de una reacción con un dioxaborolano, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, fluoruro de cesio, acetato de potasio o, preferiblemente acetato de potasio). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente inerte adecuado, como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo) o un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno) a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 grados, y preferentemente a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 50°C. Como ejemplos adicionales, pueden seguirse las condiciones específicas de reacción utilizadas en las siguientes publicaciones: Baudoin, O. et al. *J. Org. Chem. Soc.* 2000, 65, 9268-9271; Ishiyama, T. et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3447-3450; Hilarides, M. D. *J. Organomet. Chem.* 1989, 367, 259-265; Read, M. W. et al. *Org. Lett.* 2000, 2, 3201-3204; Ishiyama, T. et al. *Tetrahedron* 1997, 57, 9813-9816; Fuerster, A. et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 541-544.

Fuentes de compuestos de fórmula 6

Muchos compuestos de fórmula 6 están disponibles a nivel comercial y se muestran ejemplos a continuación.

De Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA.: bromuro de 3-clorofenacilo; bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 4-(trifluorometoxi)fenacilo; 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etan-1-ona; 2-bromo-2',4'-difluoroacetofenona; 2-bromo-1-(2,4-dimetilfenil)etan-1-ona; 2-bromo-4'-yodoacetofenona; 2-bromo-3'-cloro-4'-fluoroacetofenona; 2,3'-dibromo-4'-fluoroacetofenona; 2-bromo-1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)etanona; bromuro de 3,4-diclorofenacilo; 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona; 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona; 2-bromo-4'-metoxiacetofenona; 2,4'-dibromoacetofenona; 2-bromo-4'-cloroacetofenona; bromuro de 3'-metoxifenacilo; 2-bromo-4'-fluoroacetofenona; bromuro de 4-cianofenacilo; bromuro de 3-bromofenacilo; 2-bromo-2'-cloroacetofenona; 2-bromoacetofenona; 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona; 2-bromo-4'-metilacetofenona y 2-bromo-2'-metoxiacetofenona.

De Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA: 2-(2-bromoacetil)tiofeno; bromuro de 3-(trifluorometil)fenacilo y 1,4-benzodioxan-6-ilo metilcetona.

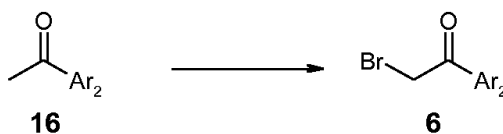
De Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, Reino Unido: 2-bromo-1-(3-tienil)-1-etanona; 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo; bromuro de 2-bromofenacilo; 2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etan-1-ona; 2-bromo-1-(4-pentilfenil)etan-1-ona; bromuro de 3-etilfenacilo; bromuro de 3,4-difluorofenacilo; 3',5'-bis(trifluorometil)-2-bromoacetofenona; bromuro de 4-(difluorometoxi)fenacilo; bromuro de 2-(trifluorometil)fenacilo; 2-bromo-2'-fluoroacetofenona; bromuro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenacilo; 2-bromo-1-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-etanona; bromuro de 2,5-difluorofenacilo; bromuro de 3,5-difluorofenacilo; bromuro de 2-(trifluorometoxi)-fenacilo; bromuro de 2-fluoro-4-metoxifenacilo; 2-bromo-2',3'-difluoroacetofenona; bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenacilo; bromuro de 2-(difluorometoxi)fenacilo; bromuro de 3-(trifluorometoxi)fenacilo; bromuro de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 2,4-bis(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)fenacilo; 2-bromo-4'-cloro-3'-(trifluorometil)acetofenona; bromuro de 3,4,5-trifluorofenacilo; bromuro de 2,4,5-trifluorofenacilo; bromuro de 3-fluoro-4-metilfenacilo; bromuro de 2-cloro-4-fluorofenacilo; bromuro de 2-cloro-5-fluorofenacilo; 2-bromo-3'-(difluorometoxi)acetofenona; bromuro de 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenacilo; bromuro de 3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenacilo; 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona; 2-bromo-1-(2-bromo-4-fluorofenil)-etanona; 2-bromo-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etan-1-ona; bromuro de 2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenacilo y bromuro de 2,3-difluoro-4-metilfenacilo.

De Chontech, Inc., 9 Giovanni Drive, Waterford, CT 06385, USA: 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona; 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etanona; 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona; 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-etanona; 2-bromo-2',3'-dicloroacetofenona; 2-bromo-3'-cloro-4'-metoxiacetofenona; 2-bromo-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)etanona; 2-bromo-2'-cloro-4'-metoxiacetofenona; 2-bromo-5'-cloro-2'-fluoroacetofenona y 2-bromo-4'-fluoro-3'-metoxiacetofenona.

De Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA: 2-bromo-1-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-etanona; 2-bromo-1-(3-bromo-2-tienil)-1-etanona; 2-bromo-1-(3-cloro-2-tienil)-1-etanona y 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona.

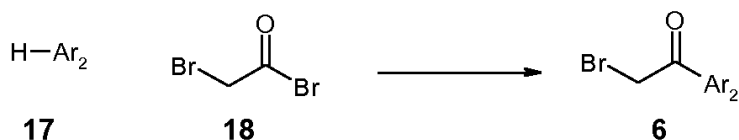
De Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA: 2-bromo-1-(5-bromotiofen-2-il)etanona; 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)etanona; 2-bromo-1-(3-bromo-4-metoxifenil)etanona; 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona; 2-bromo-1-(3,5-dicloro-2-metoxifenil)etanona y 2-bromo-1-(2,6-dimetoxifenil)-etanona.

De TimTec LLC, Harmony Business Park Bldg 301-A, Newark, DE 19711, USA: 2-bromo-1-(2-metoxi-5-metil-fenil)-etanona; 2-bromo-1-(2,4,6-trimetilfenil)etan-1-ona; 2-bromo-1-(4-etilfenil)etan-1-ona; 2-bromo-1-(4-etoxifenil)etanona; 2-bromo-1-(3,4,5-trimetilfenil)-etanona; y 2-bromo-1-(2,5-dimetilfenil) etan-1-ona.



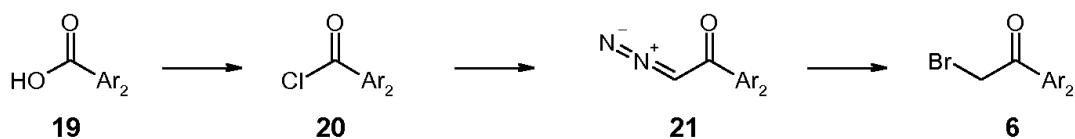
5 Esquema 5

Además de usar los compuestos de fórmula 6 disponibles a nivel comercial, tales compuestos se pueden sintetizar mediante procedimientos que son bien conocidos para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto de este tipo puede sintetizarse convenientemente de acuerdo con el Esquema 5 a partir de una metilcetona de fórmula 16, muchas de las cuales están disponibles a nivel comercial y que se pueden obtener usando procedimientos sintéticos que son bien conocidos para un experto promedio en la materia de la síntesis orgánica (por ejemplo, mediante acetilación de Friedel Crafts de un areno o mediante acoplamiento de Stille de un halo-areno con tributil(1-etoxivinil)estaño seguido de hidrólisis). De acuerdo con este procedimiento, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto de fórmula 16 con bromo en un disolvente inerte como cloroformo o 1,4-dioxano o ácido acético o éter de dietilo o benceno a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 40°C. Ejemplos de condiciones específicas para una reacción tal se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Clive, DLJ et al. J. Org. Chem. 2003, 68, 9247-9254; en Kourounakis, A. P. et al. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 7402-7412; en Laufer, S. A. et al. Syntheses 2008, 253-266; o en Perrone, R. et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 3045-3049. Como es bien conocido en el campo de la química orgánica, hay otras condiciones de bromación que pueden utilizarse en lugar del bromo para efectuar esta reacción. Ejemplos de tales condiciones alternativas incluyen bromuro de tetra-n-butilamonio en un disolvente inerte como una mezcla de metanol y diclorometano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente; N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C; y bromuro de cobre (II) en cloroformo a aproximadamente 60°C. Ejemplos de condiciones específicas para este tipo de reacciones se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Molino, B. F. et al. US 20060052378, en Kajigaeshi, S. et al. Bull. Chem. Soc. Japan 1987, 60, 1159-1160, en Tomoda, H. et al. Bull. Chem Soc. Japan 1999, 72, 1327-1334, en Duan, J. et al. US 20050176716; o en Henry, R. A. et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 1796-1801.



30 Esquema 6

Ciertos compuestos de fórmula 6 también pueden obtenerse mediante una reacción de Friedel-Crafts de un areno de fórmula 17 con bromuro de bromoacetilo, que tiene la fórmula 18, en presencia de un catalizador ácido de Lewis como el cloruro de aluminio, en un disolvente inerte como el nitrobenzono, diclorometano, DMF o disulfuro de carbono a una temperatura de aproximadamente 0°C. Es bien conocido para un experto promedio en la materia de la química orgánica que la posición de unión del grupo bromoacetilo en el producto de esta reacción de fórmula 6 depende de la electrónica del areno de fórmula 17 y por lo tanto esta reacción, aunque extremadamente útil para la preparación de ciertos compuestos de fórmula 6, no se puede aplicar a la síntesis de todos los compuestos de fórmula 6. Más Información sobre esta reacción y específicamente con respecto al resultado regioquímico se puede encontrar en la bibliografía, por ejemplo en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, quinta Edición (Smith, MB; March, J. (2001), Nueva York: Wiley-Interscience, pág. 712 y siguientes). Ejemplos de las condiciones específicas útiles para esta reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Yekini, I. et al. Bioorg. Mem. Chem. 2009, 17, 7823-7830; en Calderwood, D. J. et al. US 20090270402; en Nitz, T. J. et al. US 20090215778; y en Perrone, M. G. et al. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 2473-2488.



Esquema 7

Otra síntesis alternativa de los compuestos de fórmula 6 se muestra en el Esquema 7. Esta síntesis comienza con el ácido areno-carboxílico de fórmula 19, muchos ejemplos del cual están disponibles a nivel comercial, o con compuestos que se pueden sintetizar usando procedimientos conocidos. El compuesto de fórmula 19 se puede

tratar con un agente de clorado como el cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o oxiclورو de fósforo, ya sea puro o en un disolvente inerte como benceno o diclorometano a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y alrededor del punto de ebullición del disolvente seleccionado, para proporcionar el cloruro ácido de fórmula 20. El cloruro ácido puede entonces tratarse con diazometano o trimetilsilildiazometano en un disolvente inerte como diclorometano, éter de dietilo o una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo a una temperatura de alrededor de 0°C para proporcionar la diazocetona de fórmula 21. Sin aislarlo, este compuesto se puede tratar entonces con bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético para proporcionar la bromometilcetona de fórmula 6. Ejemplos de condiciones específicas útiles para esta reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Illig, CR et al. US 6291514; en Wager, T. T. et al. WO 2008026046; en Dunn, J. P. et al. US 7166738; en Melander, C. et al. US 20090270475; y en Huigens, R. W. III et al. Bioorg Med. Chem. 2010, 18, 663-674.

Fuentes de compuestos de Fórmula HNR1R2

Muchos compuestos de fórmula HNR1R2 se encuentran disponibles a nivel comercial y se muestran ejemplos a continuación.

De Acros Organics BVBA, Janssen Pharmaceuticaaan 3 A, 2440 Geel, Bélgica: 2,5-dimetilpirrolidina; piperidina; (tetrahidrofuran-3-il)metanamina; 4-aminometiltetrahidropirano; 4-fluorobencilamina; 3-metilbencilamina; 3,5-difluorobencilamina; 3-metoxibencilamina; 2,5-dimetilbencilamina; 2-fluoro-5-metilbencilamina; 3-fluoro-5-metilbencilamina; 3-fluoro-2-metilbencilamina; 2-fluoro-4-metilbencilamina; 4-fluoro-2-metilbencilamina; 2-bromofenetilamina; 3-bromofenetilamina; 2-(3-clorofenil)etilamina; 2-metilfenetilamina; 4-metilfenetilamina y 3-metilfenetilamina.

De Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA.: pirrolidina; morfolina; 4-aminotetrahidropirano; tetrahidrofurfurilamina; 2-tiofenmetilamina; 4-clorobencilamina; bencilamina; 2-cloro-5-(trifluorometil)bencilamina; 4-(2-aminoetil)piridina; 4-metoxibencilamina; 4-bromo-alfametilbencilamina; 1-(4-fluorofenil)etilamina; (R)-(+)-1-feniletilamina; (S)-(-)-1-feniletilamina; (S)-(-)-1-(4-metoxifenil)etilamina; 4-cloro-alfametilbencilamina; (S)-1-(3-clorofenil)etanamina; clorhidrato de 4-isopropilfenetilamina; 2-(4-trifluorometil-fenil)etilamina; 2,3-dimetoxifenetilamina; clorhidrato de 4-fluorofenetilamina; 3,4-difluoro-bencenetanamina y 2,4-difluorofenetilamina.

De Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA: 2-metilpirrolidina; 1-acetil-piperazina; (3-metil-2-tienil)metilamina; 2,4-difluorobencilamina; 2,6-difluorobencilamina; 3-clorobencilamina; 3-(trifluorometil)-bencilamina; 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina y 2,3-difluorobencilamina

De Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, Reino Unido: 4-(2-aminetil)tetrahidropirano; (4-metil-2-tienil)metilamina; 2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina; 2-fluoro-5-(trifluorometil)bencilamina; 3-(trifluorometil)bencilamina; 4-(trifluorometil)bencilamina; 1-(2-trifluorometilfenil)-etilamina y 1-(3-trifluorometilfenil)etilamina.

De Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA: 1-acetilpiperidin-4-amina; tetrahidro-2H-piran-3-metanamina; 1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-2-il)metanamina; 2-(tetrahidro-piran-2-il)-etilamina; 2-tetrahidrofuran-2-iletanamina; (5-clorotiofen-2-il)metanamina; 3,5-dimetilbencilamina; 3-fluoro-4-metilbencilamina; 4-cianobencilamina; 2,5-difluorobencilamina; 3-fluorobencilamina; 1-(4-metoxifenil)etanamina; 1-(2-metoxi-fenil)-etilamina; 1-(3-metoxifenil)etanamina; 1-(3,4-diclorofenil)etanamina; 1-(3,4-dimetilfenil)-etilamina; 1-(4-terc-butilfenil)etanamina y 1-(3-bromofenil)etanamina.

De Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA: (tetrahidrofuran-3-il)-metanamina; tetrahidropiran-2-ilmetilamina; (1-metil-1H-pirazol-5-il)metilamina; 1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-metanamina; 5-fluoro-2-metilbencilamina; 3,4-dimetilbencilamina; 4-isopropilbencilamina; 2,3-dimetilbencilamina; 4-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina; 1-piridin-3-il-etilamina; 4-fluoro-3-metilbencilamina; (2-[2-(trifluorometoxi) fenil]etil)amina y 3-etoxifenetilamina.

De TimTec LLC, Harmony Business Park Bldg 301-A, Newark, DE 19711, USA: 3-aminotetrahidrofurano; 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etanamina; 2-fluorobencilamina; 2-metoxibencilamina; 2,4-dimetilbencilamina; 4-etilbencilamina; 2,4,6-trimetilbencilamina; 2-(aminometil)benzonitrilo; 4-propilbencilamina; 2,6-dimetilbencilamina; 1-piridin-4-il-etilamina; 3-cianobencilamina; 1-(2',4'-difluorofenil)etilamina y 1-[4-(difluorometoxi) fenil]etilamina.

De TCI America, 9211 N. Harborgate Street, Portland, OR 97203, USA: 4-hidroxipiperidina; 3,4-difluorobencilamina; 2-clorobencilamina; 4-metilbencilamina; 2-(aminometil)piridina; 3-(aminometil)piridina; 4-(aminometil)piridina; 3-(2-aminoetil)piridina; 2-(2-aminoetil)piridina; DL-alfa-metilbencilamina; 2-metilbencilamina; 4-bromofenetilamina; 2,6-diclorofenetilamina; 3,4-diclorofenetilamina; 2,4-diclorofenetilamina; 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina y 2-(2-clorofenil)-etilamina.

Muchas aminas de fórmula HNR1R2 se pueden obtener usando alguno de una variedad de métodos conocidos para un experto promedio en la materia de la síntesis orgánica. Muchos de estos métodos se enumeran en "The Chemistry of the Amino Group" [M. S. Gibson; S. Patai Ed.; John Wiley & Sons, Ltd. London 1968, 37-77], en

"Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985], en las páginas 1153-1154 y en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. Nueva York, 1989] en las páginas 1061-1063.

5 Las aminas de fórmula HNR₁R₂ en las que R₁ es hidrógeno y R₂ es cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden obtenerse a partir de una cetona cíclica mediante tratamiento de la cetona con hidrógeno y amoníaco en presencia de un catalizador de metal noble como paladio o rutenio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sobre carbón, en presencia adicional opcional de cloruro de amonio a una temperatura de aproximadamente 200°C. Las condiciones exactas para una reacción tal pueden encontrarse en la bibliografía, por ejemplo en T. Ikenaga et al. Tetrahedron 2005, 61, 2105-2109.

15 Las aminas de fórmula HNR₁R₂ que están sustituidas con derivados de piperidina pueden obtenerse mediante hidrogenación catalítica de piridinas sustituidas. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente mediante el tratamiento del derivado de piridina con gas hidrógeno a una presión de hidrógeno de entre aproximadamente 1 atmósfera y alrededor de 30 atmósferas en presencia de un catalizador metálico noble como platino sobre carbono, óxido de platino o de paladio sobre carbono en una mezcla de etanol y ácido clorhídrico o en ácido acético o acetato de etilo o metanol a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 50°C. Ejemplos de las condiciones precisas que se pueden utilizar para llevar a cabo esta reacción pueden encontrarse en la bibliografía, por Ejemplo en Graf, CD et al. US 20110015400; en Boström, J. et al. US 20100261755; en Carpenter, A. J. et al. WO 2010014593 o en Motterle, R. et al. WO 2010100215.

25 Las aminas de fórmula HNR₁R₂ que están sustituidas por derivados de morfolina se pueden obtener usando una serie de secuencias de reacción que se conocen en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, un derivado sustituido con morfolina puede obtenerse a partir de una aliloxi-alquilo azida sustituida oxidando el alqueno mediante tratamiento con tetróxido de osmio o osmiato de potasio, ya sea estequiométricamente o utilizando un oxidante estequiométrico como la N-metilmorfolina N-óxido, en una mezcla de acetona y agua a aproximadamente temperatura ambiente, seguido de un tratamiento con peryodato de sodio en una mezcla de acetona y agua a aproximadamente temperatura ambiente, seguido de hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble como paladio sobre carbono en metanol a aproximadamente temperatura ambiente. Ejemplos de condiciones precisas que pueden utilizarse para llevar a cabo esta reacción se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo en Sawant, R. T. y Waghmode, S. B. Tetrahedron 2010, 66, 2010-2014.

35 Las aminas de fórmula HNR₁R₂ en las que R₁ es hidrógeno y R₂ es cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden obtenerse a partir de un cicloalqueno mediante tratamiento del cicloalqueno con complejo de boranotetrahidrofurano en un disolvente inerte como tetrahidrofurano a aproximadamente temperatura ambiente para formar el correspondiente organoborano y a continuación, tratar este material con cloramina en presencia del hidróxido de sodio acuoso. Alternativamente, el organoborano se puede tratar con hidroxilamina-ácido Osulfónico en diglima a aproximadamente 100°C para proporcionar la amina de fórmula HNR₁R₂. Las condiciones exactas para tal reacción pueden encontrarse en la bibliografía, por ejemplo en Brown, HC et al. Tetrahedron 1987, 43, 4071-4078.

40 Las aminas de hidrógeno de fórmula HNR₁R₂ en las que R₁ y R₂ son cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden obtenerse de un alcohol de fórmula R₂OH por conversión en la correspondiente azida de fórmula R₂N₃ y la posterior reducción de la azida. El desplazamiento del grupo hidroxilo del alcohol de fórmula R₂OH para proporcionar el análogo azido correspondiente se puede conseguir mediante el tratamiento de una mezcla del alcohol de fórmula R₂OH y azida de difenilfosforilo (DPPA) con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) en condiciones anhidras a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C durante aproximadamente 18 horas en un disolvente inerte como tolueno o N,N-dimetilformamida. Las condiciones exactas para la realización de la reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Bremond, P. et al. Syntheses 2009, 290-296; en Wyrębek, P. et al. Tetrahedron 2009, 65, 1268-1275; en Ryu, H. et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 57-67; o en Izquierdo, I. et al. Tetrahedron 2006, 63, 1440-1447. La hidrogenación del derivado azido anterior para proporcionar la amina correspondiente de fórmula HNR₁R₂ en la que R₁ y R₂ son cicloalquilo o heterocicloalquilo puede llevarse un cabo en presencia de un 5% de paladio sobre carbono bajo una presión de hidrógeno de entre aproximadamente presión atmosférica y sobre 350 psi, a temperatura ambiente durante 1,5 horas, en un disolvente orgánico como el acetato de etilo, metanol o etanol. Las condiciones exactas para la realización de la reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Enomoto, M. y Kuwarahara, S. Angew. Chem. Intl. Edn. Engl. 2009, 48, 1144-1148; en Ooi, T. et al. US 2009131716; en Wang, X. et al. Tetrahedron 2007, 63, 6141-6145; o en Ciliberti, N. et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 3065-3081. Alternativamente, la reducción del grupo azida para proporcionar la amina de fórmula HNR₁R₂ en la que R₁ es hidrógeno y R₂ es cicloalquilo o heterocicloalquilo se puede realizar mediante tratamiento de la azida con trifenilfosfina en un disolvente inerte como el tetrahidrofurano en presencia de agua a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y alrededor de 65°C. Las condiciones exactas para la realización de la tal reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Han, B. et al. WO 2008148689; en Liu, G. et al. Org. Lett. 2009, 11, 1143-1146; en Wang, X. et al. Tetrahedron 2007, 63, 6141-6145; o en Shimada, I. et al. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 1966-1982.

65

Las aminas de fórmula HNR₁R₂ en las que R₁ es hidrógeno y R₂ es bencilo opcionalmente sustituido se pueden preparar convenientemente mediante la hidrogenación catalítica de benzonitrilos. De acuerdo con este proceso, el nitrilo de fórmula ArCN en el que el grupo arilo Ar representa la porción aromática del grupo bencilo R₂, se trata con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble como el paladio, níquel o cobalto, en un disolvente inerte como etanol a aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones exactas para llevar a cabo tal reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Hegedus, L. et al. Appl. Catal. A. 2005, 296, 209-215; o en Gould, F. E. et al. J. Org. Chem. 1960, 25, 1658-1660. Alternativamente, la reducción del nitrilo de fórmula ArCN en la que el arilo grupo Ar representa la porción aromática del grupo bencilo R₂ puede llevarse a cabo a una presión de hidrógeno elevada de alrededor de 50 bar en presencia de un catalizador homogéneo, como una mezcla de bis(2-metilalil)-1,5-ciclooctadienorutenio (II), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno y potasio terc-butóxido de potasio en tolueno a aproximadamente 80°C usando condiciones similares a las descritas en Enthaler, S. et al. Chem. Eur. J. 2008, 14, 9491-9494. Como una alternativa adicional, la reducción del nitrilo de fórmula ArCN en la que el grupo arilo Ar representa la porción aromática del grupo bencilo R₂ puede llevarse a cabo mediante el tratamiento del nitrilo con diisopropilaminoborano en presencia de cantidades catalíticas de borohidruro de litio en un disolvente inerte como el tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, usando condiciones similares a las descritas en Haddenham, D. et al. J. Org. Chem. 2009, 74, 1964-1970.

Un ejemplo de método diferente que se puede utilizar para preparar aminas de fórmula HNR₁R₂ en el que R₁ es hidrógeno y R₂ es bencilo opcionalmente sustituido es la conversión de un haluro de bencilo a una azida de bencilo, seguida de la reducción de la azida para proporcionar la bencilamina. Según este procedimiento, el haluro de bencilo de fórmula R₂X en el que X representa un grupo saliente como un haluro (por ejemplo, bromo, cloro, yodo), éster de sulfonato de alquilo o arilo (por ejemplo, sulfonato de metano o sulfonato de tolueno) se hizo reaccionar con una sal de azida metálica alcalina como la azida sódica en un disolvente inerte como dimetilsulfóxido o etanol a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. Las condiciones exactas para la realización de tal reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Zhao, Y. et al. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6333-6337 (material complementario); en Compain-Batissou, M. et al. Heterocycles 2007, 71, 27-38; o en Tegmeier, F. et al. US 20080044354. El grupo azida resultante se puede reducir usando condiciones que son similares a las descritas anteriormente.

Un ejemplo adicional de un método que se puede utilizar para preparar aminas de fórmula HNR₁R₂ en la que R₁ es hidrógeno y R₂ es bencilo opcionalmente sustituido implica una aminación reductora de un derivado de benzaldehído, en la que un derivado benzaldehído se hacen reaccionar con amoníaco o una sal de adición ácida de amoníaco como el cloruro de amonio o acetato de amonio, y la imina resultante se reduce para proporcionar el compuesto de fórmula HNR₁R₂. La reducción puede llevarse a cabo usando una hidrogenación bajo catálisis de metal noble, o se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de la imina con un agente reductor como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio. La formación y reducción de la imina puede llevarse a cabo en dos pasos diferentes, o se pueden combinar en un solo paso. El enfoque de una sola etapa es conveniente y es bien conocido para un experto promedio en la materia de la síntesis orgánica. Una revisión de esta reacción con especial énfasis en el uso de triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor se ha publicado recientemente (Abdel Magid, A. F. y Mehrman, S. J. Org Process Res. Dev. 2006, 10, 971-1031). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante el tratamiento del derivado de benzaldehído con acetato de amonio en un disolvente inerte como un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano) en la presencia adicional opcional de un agente que absorbe agua como los tamices moleculares en torno a temperatura ambiente. Un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio se añade preferiblemente ya sea al mismo tiempo que el acetato de amonio y se combina el derivado de benzaldehído, o tras un intervalo de aproximadamente una hora. Ejemplos de condiciones que pueden utilizarse para esta reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Sallem, W. et al. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 7999-8013; en Brown, W. et al. WO 2006014133; en Bogatcheva, E. et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 3045-3048; y en Boschelli, D. H. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 6666-6668.

Las aminas de fórmula HNR₁R₂ en las que R₁ es hidrógeno y R₂ es 2-feniletilo opcionalmente sustituido pueden prepararse convenientemente mediante la realización de una transposición de Curtius en un derivado del ácido hidrocínámico, muchos ejemplos de los cuales están disponibles comercialmente, o se pueden preparar fácilmente por ejemplo llevando a cabo una Knoevenagel o reacción relacionada de un benzaldehído con un derivado malonato y luego hidrogenando y descarboxilando el intermediario resultante. De acuerdo con este procedimiento, los derivados del ácido hidrocínámico se tratan con azida de difenilfosforilo y una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina en terc-butanol a una temperatura de aproximadamente 80°C para proporcionar un derivado 2-feniletilamina protegido con terc-butoxicarbonilo. Ejemplos de las condiciones precisas que se pueden utilizar para esta reacción se pueden encontrar en la bibliografía, por ejemplo en Matsumoto, T. et al. US 6911468; en Yoshida, I. y Suzuki, S. US 7217723; en Keilo, S. et al. US 7655679; y en Tsang, K. Y. et al. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3988-4005. El grupo protector terc-butoxicarbonilo se puede eliminar convenientemente mediante el tratamiento del compuesto del intermediario carbamato con ácido trifluoroacético en diclorometano a aproximadamente temperatura ambiente, o se puede eliminar mediante el tratamiento del carbamato de terc-butilo con ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol o etanol) o un éter (por ejemplo, dioxano) o acetato de etilo, también a aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones exactas para tal reacción pueden encontrarse en la

bibliografía, por ejemplo en Bartel, S. et al. US 20100029772; en Thompson, T. y Willis, P. US 20080146612; en Ford, R. et al. US 20080153850; y en Hirashima, S. et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 4721-4736.

Abreviaturas

5 Las siguientes abreviaturas se utilizan en la sección experimental a continuación:

	br	amplio
	CDCl_3	cloroformo deuterado
	CH_2Cl_2	diclorometano
10	cm	centímetros
	Conc	concentrado
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO-d6	dimetilsulfóxido deuterado
15	DTT	ditiotreitol
	EDTA	etilendiamina del ácido tetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	g	gramos
20	h	horas
	H_2O	agua
	HCl	ácido clorhídrico
	His	histidina
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
25	HPLC/MS	cromatografía líquida de alto rendimiento/ espectrometría de masas
	Hz	Hercios
	LCMS	cromatografía líquida/ espectrometría de masas
	LiOH	hidróxido de litio
	LRMS	espectro de masas de baja resolución
30	M	molar
	m/z	Masa dividido por carga
	mBar	milibar
	MeOH	metanol
	mg	miligramos
35	MgSO_4	sulfato de magnesio
	MHz	megahercios
	min	minutos
	mL	mililitros
	mM	milimolar
40	mmol	milimoles
	mol	moles
	N_2	nitrógeno
	Na_2CO_3	carbonato de sodio
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
45	NaCl	cloruro de sodio
	NaHCO_3	hidrógenocarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	nm	nanómetros
	RMN	resonancia magnética nuclear
50	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	ppm	partes por millón
	q	cuarteto
	qd	cuarteto de dobletes
55	quin	quinteto
	s	singlete
	sat	saturado
	spec	espectrometría
	t	triplete
60	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	ultravioleta
	μL	microlitros

65 Condiciones de purificación por HPLC A

Los compuestos se purificaron utilizando un sistema HPLC/MS dirigido a masa utilizando bombas Shimadzu LC-8A y un espectrógrafo de masas Shimadzu 2020 (Shimadzu Scientific Instruments). Las muestras se cargaron en una columna Sunfire C-18 (3 x 10 cm) (Waters Corporation) y se realizó la elución utilizando un gradiente lineal del sistema de solvente de (A) TFA/H₂O al 0,05% y (B) TFA/ acetonitrilo al 0,05% a lo largo de 20 min. Las fracciones recogidas se agruparon, evaporaron y liofilizaron.

Condiciones de purificación por HPLC B

Los compuestos se purificaron utilizando un sistema HPLC/MS dirigido a masa utilizando bombas Shimadzu LC-8A (Shimadzu Scientific Instruments) y un espectrógrafo de masas PE Sciex 150 EX (Perkin Elmer). Las muestras se cargaron en una columna Varian Pursuit C-18 (2 x 10 cm) (Varian, Inc.) y se realizó la elución utilizando un gradiente lineal del sistema de solvente de (A) TFA/H₂O al 0,05% y (B) TFA/ acetonitrilo al 0,05% a lo largo de 20 min. Las fracciones recogidas se agruparon, evaporaron y liofilizaron.

Composiciones farmacéuticas y su administración

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como los métodos para el uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular mezclando a temperatura ambiente, en el pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con transportadores fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones que se emplean en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente de la utilización particular y de la concentración del compuesto, pero preferiblemente oscila entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de la invención se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de la invención son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como un sólido o composición amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el punto de liberación del agente, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la invención administrado parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo típico inicial de compuesto utilizado entre 0,3 y 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitaria oral, como los comprimidos y las cápsulas, contienen preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, lo que incluye la vía oral, tópica (lo que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y si se desea, para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la vía intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener los componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención con un transportador o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, en Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una elegante presentación del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Una forma de realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se ha expuesto anteriormente o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

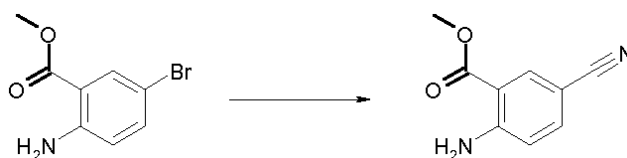
- 5 Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 Los compuestos de la invención inhiben la unión de eIF4E a eIF4G. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para la inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer en mamíferos y en particular en seres humanos.

15 Preparación de intermediarios

Intermediario 1

2-amino-5-ciano-benzoato de metilo

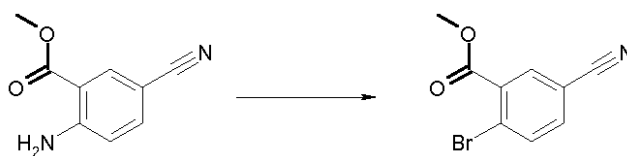


25 Se añadió cianuro de cobre (I) (disponible en Alfa Aesar; 10,71 g, 0,12 mol) a una solución agitada de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 25,0 g, 0,11 mol) en N-metil-2-pirrolidona (50 mL) y la mezcla se agitó a 180°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con etilendiamina acuosa (agua:etilendiamina = 1:1; 250 mL) y se filtró a través de una lámina de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (100-200 mesh), utilizando un 5-10% de acetato de etilo/ hexanos como eluyente, para proporcionar 2-amino-5-cianobenzoato de metilo (14,0 g, 73%) como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 1,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (br s, 2 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

30

Intermediario 2

35 2-bromo-5-ciano-benzoato de metilo

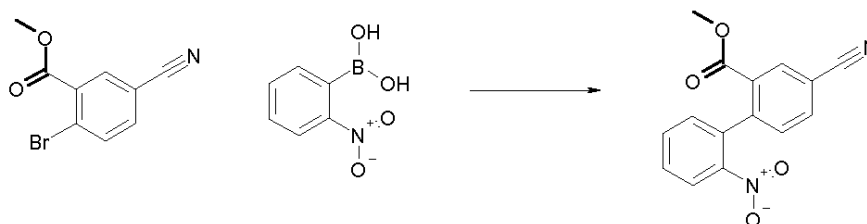


40 Se añadió nitrito de terc-butilo (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 13,4 mL, 0,11 mol) gota a gota a una suspensión de bromuro de cobre (II) (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 21,32 g, 0,10 mol) en acetonitrilo (300 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 2-amino-5-ciano-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 1; 14,0 g, 79,5 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen y luego se acidificó hasta pH 2 (aproximadamente) mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2-bromo-5-ciano-benzoato de metilo (18,0 g, 94%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

45

50 Intermediario 3

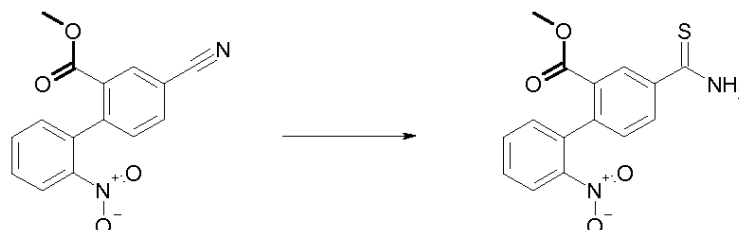
4-ciano-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-bromo-5-ciano-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 2; 17,4 g, 72,6 mmol), ácido 2-nitrofenilborónico (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 13,2 g, 79,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 7 g, 8,7 mmol) y K₂CO₃ (29,9 g, 218 mmol) en una mezcla de agua (26,5 mL) y dioxano (530 mL) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta su sequedad. El residuo se co-evaporó con tolueno y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un 20-33% de acetato de etilo/ éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 4-ciano-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo (10,4 g, 51%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,88-7,83 (m, 1 H), 7,71-7,57 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H).

Intermediario 4

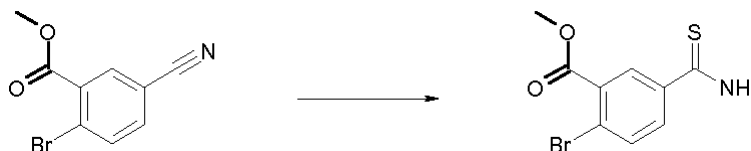
2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo



Se añadió ditiofosfato de O,O'-dietilo (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 6,85 g, 36,8 mmol) a una solución del compuesto 4-ciano-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 3; 8,62 g, 30,5 mmol) en una mezcla de THF (96 mL) y agua (24 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 45 h y luego se evaporó hasta un pequeño volumen. Se añadió acetato de etilo (500 mL) y la mezcla se lavó con agua (250 mL) y NaHCO₃ sat. (250 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un 17-50% de acetato de etilo/ éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 2'-nitro-4-tiocarbamoilbifenil-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 52%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,18-8,15 (m, 2 H), 7,70-7,54 (m, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H).

Intermediario 5

2-bromo-5-tiocarbamoil-benzoato de metilo

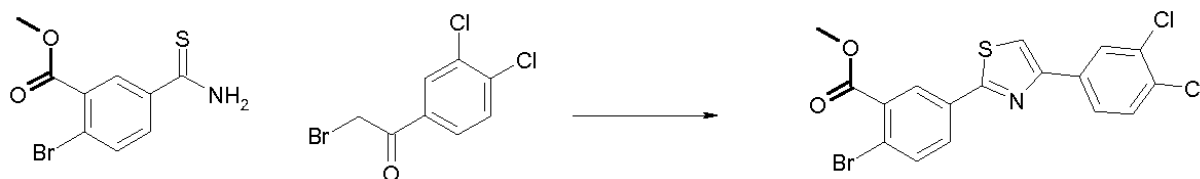


Pentasulfuro de fósforo (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 3,33 g, 750 mmol) en EtOH (1000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y luego se añadió 2-bromo-5-cianobenzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 2; 36,0 g, 150 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua tres veces y el solvente se evaporó a partir de la capa orgánica para proporcionar una mezcla de un líquido amarillo y un sólido. El sólido separó mediante filtración para proporcionar 2-bromo-5-tiocarbamoil-benzoato de metilo (36,13 g, 83%) como un sólido amarillo claro.

Intermediario 6

2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo

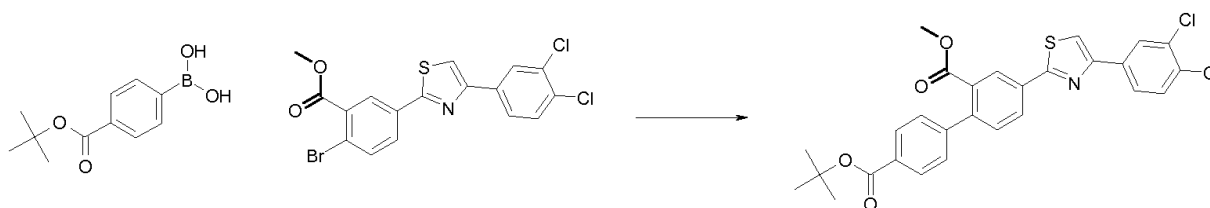
45



5 Una mezcla de 2-bromo-5-carbamotioilbenzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 5; 13,7 g, 50 mmol) y 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 13,5 g, 50,5 mmol) en EtOH (200 mL) se calentó hasta 70 °C durante toda la noche. El sólido separó mediante filtración para proporcionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (18,14 g, 82%).

Intermediario 7

10 2-metil 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo



15 La reacción se realizó en dos lotes. Las mezclas de reacción se combinaron y luego se purificaron juntas.

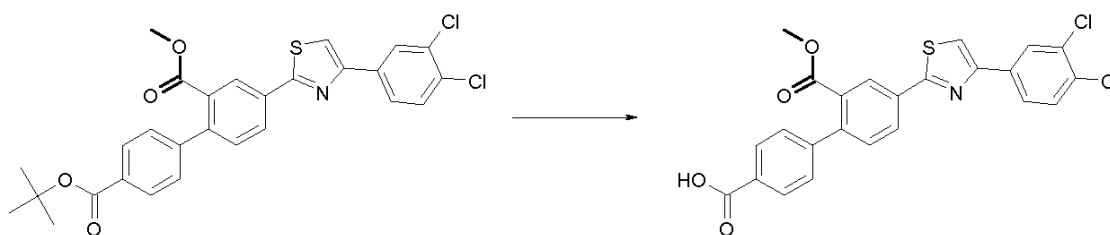
20 Primer lote: Se burbujeó argón a través de una mezcla de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 6,00 g, 13,5 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico (disponible en Combi-Blocks Inc.; 5,1 g, 23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 1,05 g, 0,91 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M; 31,3 mL, 62,6 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) durante 25 min. La mezcla se calentó hasta 95-100°C durante toda la noche. Se añadió una porción adicional de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)fenilborónico (disponible en Combi-Blocks Inc.; 1,2 g, 5,4 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 h adicionales. La mezcla se dejó enfriar.

25 Segundo lote: Se burbujeó argón a través de una mezcla de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 2,00 g, 4,5 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonil) fenilborónico (disponible en Combi-Blocks Inc.; 2,00 g, 9,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 420 mg, 0,36 mmol) y carbonato potásico acuoso (2 M; 12,5 mL, 25 mmol) en 1,4-dioxano (62,7 mL) durante 25 min. La mezcla se calentó hasta 95-100°C durante toda la noche y luego se dejó enfriar.

30 Desarrollo y purificación: Las dos mezclas de reacción se combinaron y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar una espuma tostada (17,1 g). Este material se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, columna de 220 g, 0-40% de CH₂Cl₂/ hexanos a lo largo de 35 min). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 2-metil 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (7,6 g, 78%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,60 (s, 9 H).

Intermediario 8

40 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo

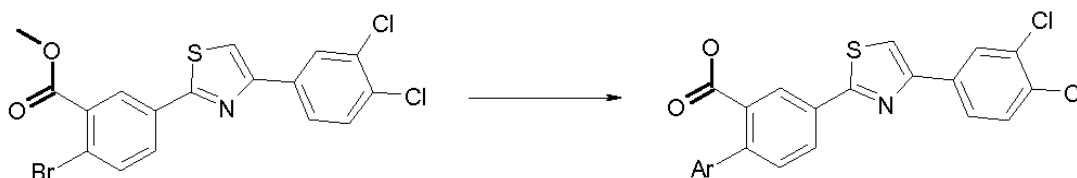


45 Se añadió ácido trifluoroacético (8,3 mL, 108 mmol) a una solución de 2-metil 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 7; 5,8 g, 10,7 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) a 0-5°C. La mezcla se dejó atemperar hasta temperatura ambiente y se agitó durante

3 h. La solución resultante se concentró bajo una corriente de nitrógeno y luego se secó bajo un elevado vacío para proporcionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (5,1 g, 98%) como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,08 (br s, 1 H), ppm 8,49 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

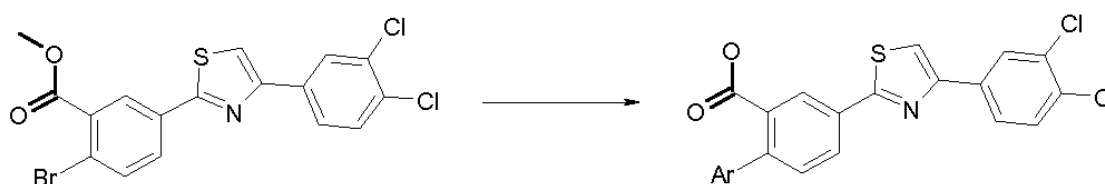
Procedimientos generales

Procedimiento general A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo



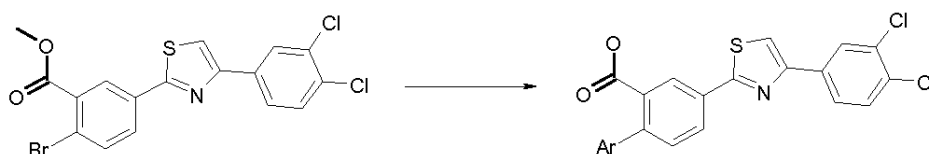
Se realizaron 32 reacciones a la vez en el modo paralelo como sigue: cada vial se cargó con un ácido arilborónico o el éster de pinacol del mismo (0,5 mmol), 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol), acetato de paladio (II) (3 mg, 12,5 mmol), cloruro de cobre (I) (25 mg, 250 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 14 mg, 25 mmol) y DMF (2 mL). El vial se desgasificó bajo elevado vacío y el vial luego se rellenó con N_2 dos veces. El vial se calentó en un agitador a 100°C durante 24 h. Utilizando un filtro y placas de 48 pocillos, las mezclas de reacción se filtraron a través de Celite humedecido con DMSO y el Celite se lavó con DMSO (4 mL) con cada compuesto recogido en dos placas. Los filtrados se concentraron utilizando un sistema HT-12 Series II (Genevac Inc.) a 8 mBar a 40°C durante toda la noche para concentrar hasta alrededor de la mitad de volumen, combinando el contenido de los pocillos a partir de la misma reacción y luego evaporando de nuevo durante toda la noche a vacío máximo a 40°C . A cada vial se le añadió tetrahidrofurano (1 mL) y solución acuosa de NaOH 1 M (2 mL, 2 mmol). Los viales se calentaron luego en un agitador a 60°C durante 24 h. A cada vial se le añadió HCl concentrado (200 mL) y DMSO (1 mL) y el contenido se analizó mediante LC-MS. El contenido de cada vial se evaporó durante toda la noche utilizando un Genevac Series II HT-12 (Genevac Inc.) a vacío máximo a 40°C , luego se purificó mediante HPLC preparativo dirigido a masas utilizando un sistema de HPLC Shimadzu (Shimadzu Scientific Instruments), un espectrógrafo de masas PE Sciex 150 EX (Perkin Elmer), un inyector LEAP CTC (LEAP Technologies, Inc.) y un colector Gilson 215 (Gilson, Inc.). La columna fue una Varian Pursuit C-18 phase (2 x 10 cm) (Varian, Inc.) y la elución se realizó utilizando un gradiente lineal de sistema de solvente de (A) 0,05% de TFA/ H_2O y (B) 0,035% de TFA/ Acetonitrilo a 20 mL/min. Las fracciones recolectadas se evaporaron en un Genevac Series II HT-12 (Genevac Inc.) y se liofilizaron.

Procedimiento general B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo



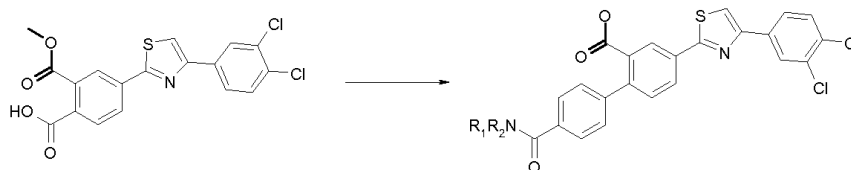
Se realizaron 73 reacciones a la vez en el modo paralelo como sigue: cada vial se cargó con un ácido arilborónico o el éster de pinacol del mismo (0,4 mmol), 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (disponible en Aldrich Chemical Company, Inc.; 19 mg, 16 mmol), una solución acuosa de carbonato potásico 3 M (133 mL, 0,4 mmol) y DMF (2 mL). El vial se calentó en un agitador a 100°C durante 20 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A cada vial se añadió tetrahidrofurano (1 mL) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1M (1 mL, 1 mmol). Los viales se calentaron luego en un agitador a 60°C durante 24 h. Se añadieron agua (2 mL) y diclorometano (2 mL) a cada vial y la capa acuosa se separó. En muchos casos, hubo un sólido que no se disolvió en cada capa. Para cada reacción, se añadió una solución de HCl 1M (1,5 mL) a la capa acuosa y una solución de HCl 1 M (1,5 mL) se añadió a la combinación de capa orgánica y sólido. El sólido se separó mediante filtración. Para cada reacción, las tres fracciones (capa acuosa, capa orgánica y sólido) se evaporaron de forma separada, luego se disolvieron en DMSO (1 mL) y se combinaron. La solución de DMSO se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con DMSO (1 mL). Las muestras se purificaron mediante HPLC preparativo dirigido a masas utilizando un sistema de HPLC Shimadzu (Shimadzu Scientific Instruments), un espectrógrafo de masas PE Sciex 150 EX (Perkin Elmer), un inyector LEAP CTC (LEAP Technologies, Inc.) y un colector Gilson 215 (Gilson, Inc.). La columna fue una Varian Pursuit C-18 phase (2 x 10 cm) (Varian, Inc.) y la elución se realizó utilizando un gradiente lineal de sistema de solvente de (A) 0,05% de TFA/ H_2O y (B) 0,035% de TFA/ Acetonitrilo a 20 mL/min. Las fracciones recolectadas se evaporaron en un Genevac Series II HT-12 (Genevac Inc.) y se liofilizaron.

Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo



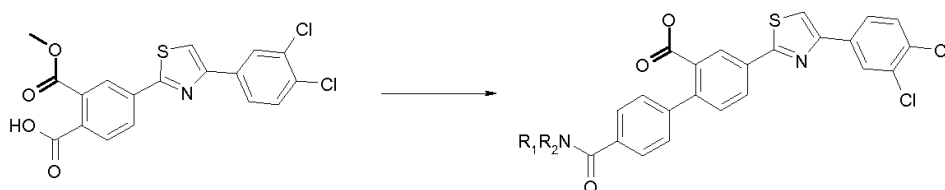
5 Una mezcla de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6) y una solución acuosa de carbonato de sodio se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se secó, se filtró y se evaporó. Se situó 111 mg (0,25 mmol) del material resultante en cada uno de los 31 viales. A cada vial se añadió un ácido arilborónico (0,5 mmol), acetato de paladio(II) (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 2,8 mg, 0.0125 mmol), cloruro de cobre (I) (25 mg, 0.025 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 14 mg, 25 μmol) y DMF (2 mL). El vial se evacuó y se rellenoó con nitrógeno dos veces y después se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con DMSO (4 mL). El alcance de cada reacción se comprobó mediante LC-MS y el DMSO se evaporó. A cada vial se añadió THF (1 mL) y NaOH 1 M (1 mL, 1 mmol). Las mezclas se calentaron a 60 °C durante la noche y después se enfrió. Se añadió HCl conc. (0,2 mL) a cada vial y el contenido se mezcló. Las mezclas se evaporaron durante la noche utilizando un Genevac Series II HT-12 (Genevac Inc.) y después se añadió DMSO (1 mL). Las mezclas se filtraron y se purificaron mediante HPLC preparativa dirigida a masa utilizando un sistema Shimadzu HPLC (Shimadzu Scientific Instruments).

20 Procedimiento General D para el acoplamiento de amida en el modo paralelo



25 Una mezcla de 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol), una amina de fórmula HNR_1R_2 (0,21 mmol), trietilamina (42 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (79 mg, 0,41 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (56 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió 0,1 M HCl (2 mL). La mezcla se centrifugó y el sobrenadante se retiró por decantación del producto amida sólido.

30 Procedimiento General E para el acoplamiento de amida e hidrólisis en el modo paralelo



35 Se llevaron a cabo de forma simultánea 31 reacciones en el modo paralelo como sigue: Aproximadamente 0,62 mmol de cada una de las 31 aminas de fórmula HNR_1R_2 se situaron en uno de los 31 viales de 15-mL (una amina por vial). Se preparó una solución de reserva a partir de disolver 1-hidroxibenzotriazol hidrato (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 2,6 g, 17,0 mmol) en DMF (31 mL) y añadiendo trietilamina (2,2 mL, 15,8 mmol). Se añadió 1,1 mL de esta solución a cada uno de los 31 viales. Se preparó una solución de reserva disolviendo clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (disponible de Alfa Aesar; 3,7 g, 19,3 mmol) en DMF (62 mL). La mezcla se calentó para obtener el sólido para disolver. Se añadió 2,1 mL de esta solución a cada uno de los 31 viales. Se preparó una solución de reserva disolviendo 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 4,7 g, 9,7 mmol) en DMF (62 mL). La mezcla se calentó para obtener el sólido para disolver. Se añadió 2,1 mL de esta solución a cada uno de los 31 viales.

45 Los viales de reacción se colocaron en un agitador orbital y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó utilizando un Genevac Series II HT-12 y el residuo se hidrolizó sin purificación como sigue. A cada vial se le añadió THF (2 mL), MeOH (1 mL) y LiOH acuoso (0,5 mL de una solución preparada al disolver hidróxido de litio monohidrato (1,3 g, 31 mmol) en agua (15,5 mL); 1 mmol). Los viales se sellaron, se calentaron a 60 °C durante 4 h y después se agitaron a temperatura ambiente durante dos días. A cada solución se

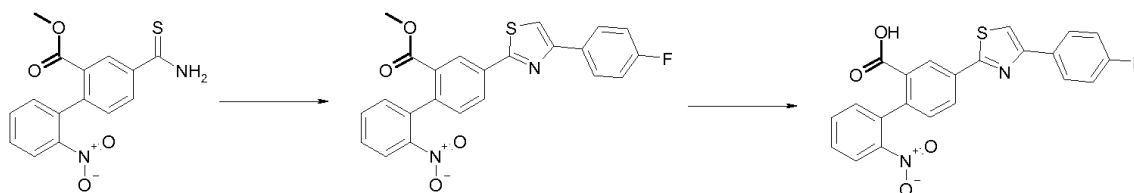
añadió otra porción de hidróxido de litio monohidrato (42 mg, 1 mmol) y THF si fue necesario para disolver cualquier sólido en el vial. La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. Las mezclas de reacción se dejaron enfriar, se almacenaron en el congelador durante el fin de semana y después se concentraron al vacío utilizando un Genevac Series II HT-12. Se añadió agua (1 mL) a cada vial, los contenidos se mezclaron y después se añadió HCl 1 M (3 mL). El contenido del vial se mezcló de nuevo, se concentró al vacío utilizando un Genevac Series II HT-12 a 40 °C y se purificó utilizando las Condiciones de Purificación B de HPLC para proporcionar el producto.

Ejemplos

La invención se entenderá completamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos. No deberán, no obstante, constituir un límite al alcance de la invención.

Ejemplo 1

Ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Paso 1: 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo

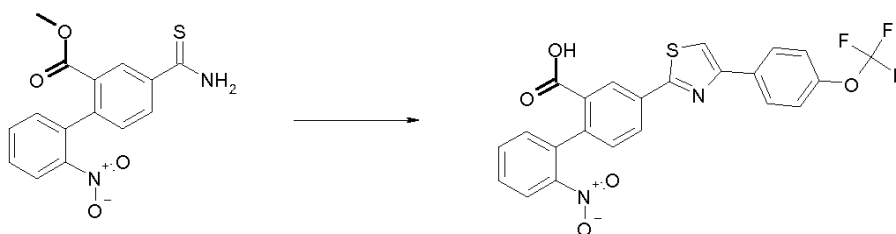
Se añadió bromuro de 4-fluorofenacilo (disponible de Alfa Aesar; 35 mg, 0,16 mmol) a una suspensión de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4; 50 mg, 0,16 mmol) en etanol (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a un volumen más pequeño y se enfrió. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo (40 mg) que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico

Se añadió Hidróxido de sodio (40 mg, 1 mmol) a una suspensión de 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitrobifenil-2-carboxilato de metilo (40 mg) en una mezcla de agua (1 mL) y dioxano (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó y se añadió agua (5 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se hizo ácido a pH 3 mediante la adición de HCl concentrado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (45 mg, 58% en dos pasos). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (br s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,17-8,33 (m, 5 H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 8,6 Hz, 2 H).

Ejemplo 2

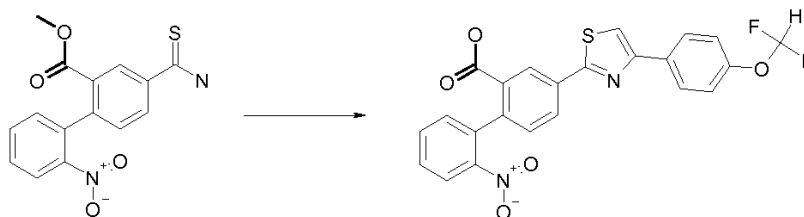
Ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (190 mg, 62%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 4-(trifluorometoxi)fenacilo (disponible de Matrix Scientific) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,13-8,28 (m, 4 H), 7,63-7,82 (m, 2 H), 7,41-7,51 (m, 4 H).

Ejemplo 3

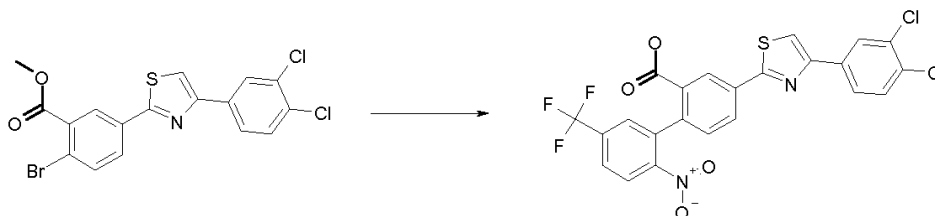
Ácido 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (180 mg, 61%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 4-(difluorometoxi)fenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,11-8,27 (m, 5 H), 7,63-7,81 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 9,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

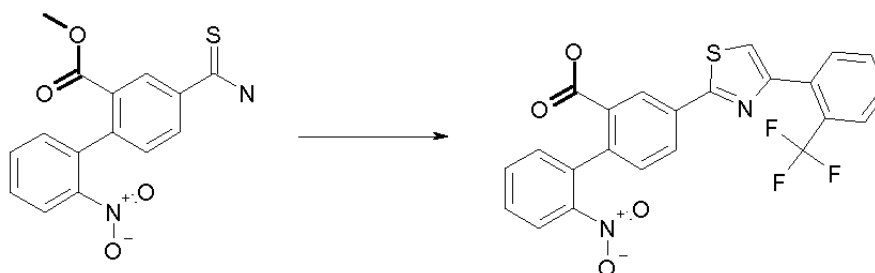
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico ácido (2-nitro-5-trifluorometil) fenilborónico, pinacol éster (disponible de Combi-Blocks Inc.; 117 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (31 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,29-8,37 (m, 2 H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

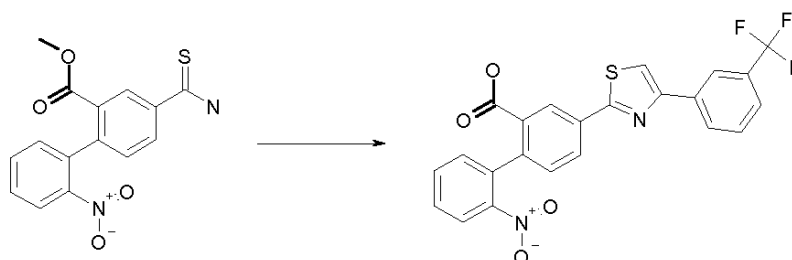
Ácido 2'-nitro-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (56 mg, 19%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 2-(trifluorometil)fenacilo (disponible de Maybridge) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (br s, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64-7,80 (m, 4 H), 7,40-7,46 (m, 2 H).

Ejemplo 6

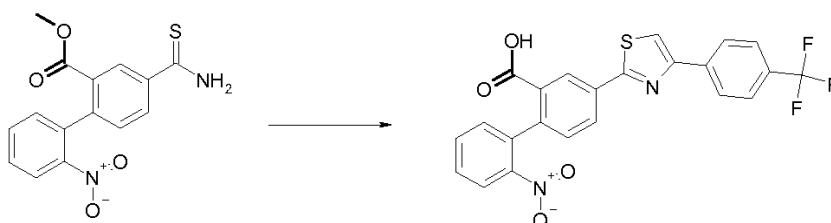
Ácido 2'-nitro-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (53 mg, 18%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3-(trifluorometil)fenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 (br s, 1 H), 8,53-8,58 (m, 2 H), 8,38 (s, 2 H), 8,27-8,31 (m, 1 H), 8,13-8,18 (m, 1 H), 7,63-7,82 (m, 4 H), 7,41-7,49 (m, 2 H).

10 Ejemplo 7

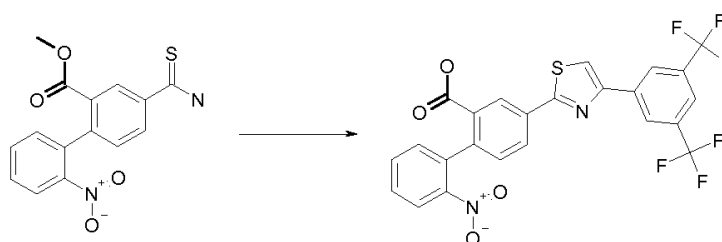
Ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (120 mg, 40%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,27-8,31 (m, 3 H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77-7,87 (m, 3 H), 7,66 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 2 H).

Ejemplo 8

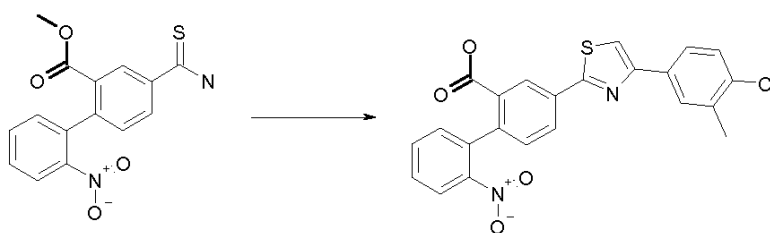
Ácido 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (110 mg, 32%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 3',5'-bis(trifluorometil)-2-bromoacetofenona (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,20 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,12-8,17 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,41-7,50 (m, 2 H).

35 Ejemplo 9

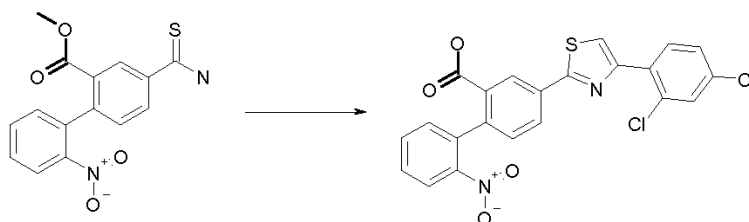
Ácido 4-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (180 mg, 63%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etan-1-ona (disponible de Maybridge) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,23-8,28 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,40-7,53 (m, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

10 Ejemplo 10

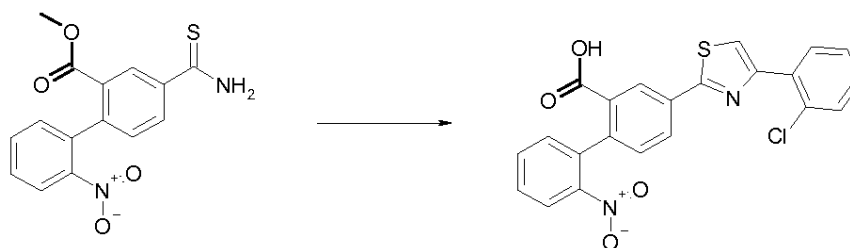
Ácido 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (24 mg, 8%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,57-7,78 (m, 4 H), 7,43 (t, J = 8,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 11

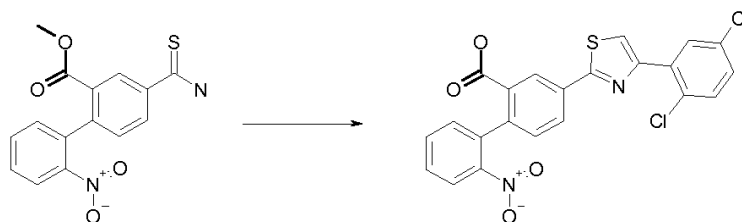
25 Ácido 4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (116 mg, 44%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 2-clorofenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,21-8,27 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,60-7,67 (m, 2 H), 7,41-7,52 (m, 4 H).

35 Ejemplo 12

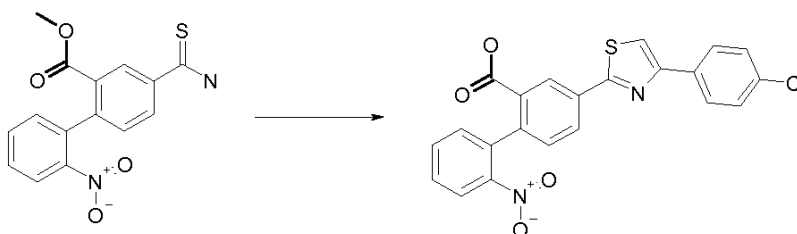
Ácido 4-[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (130 mg, 44%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,05-8,19 (m, 3 H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50-7,66 (m, 3 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 13

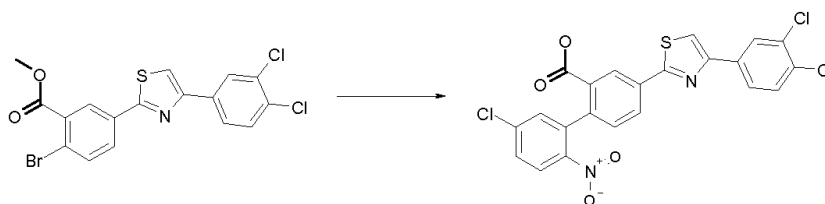
Ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (59 mg, 21%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-4'-cloroacetofenona (disponible de Alfa Aesar) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (br s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,09-8,16 (m, 3 H), 7,41-7,79 (m, 6H).

Ejemplo 14

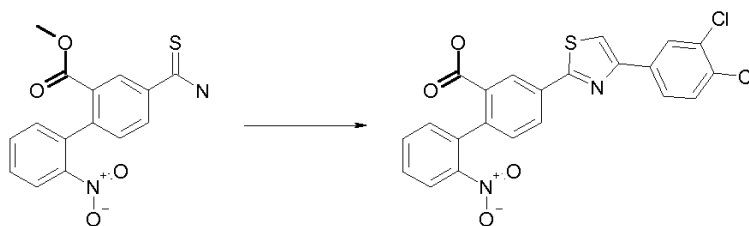
Ácido 5'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 5'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico en un rendimiento del 7% (en dos pasos) a partir de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6) y ácido 5-cloro-2-nitrofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.) utilizando el procedimiento general A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (br s, 1 H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,29-8,37 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2.0 Hz, 1 H), 7,73-7,82 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 15

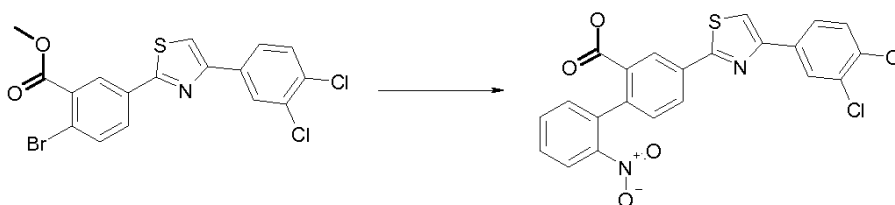
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (109 mg, 37%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. El compuesto del Ejemplo 15 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 16. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,26-8,32 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,41-7,81 (m, 5 H).

10 Ejemplo 16

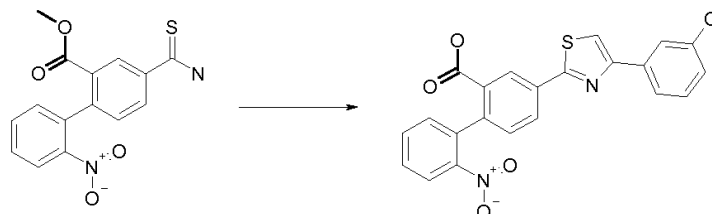
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



15 Se trató 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 608 mg, 1,4 mmol) con una solución saturada acuosa de Na₂CO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó, se filtró y se evaporó. Se añadió ácido 2-nitrofenilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 194 mg, 1,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 107 mg, 0,093 mmol) y K₂CO₃ 1 M acuoso (1 M; 3,0 mL, 3,0 mmol) y dioxano (4,6 mL). La mezcla se irradió en un microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en una columna de 80 g, utilizando 0-15% EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar un sólido amarillo (60 mg). Se añadió tetrahidrofurano (2,4 mL) y NaOH 1 M acuoso (2,4 mL, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Se añadió 1 M HCl para llevar el pH a ~3 y después la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron. El producto bruto se purificó primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (utilizando 50-100% de EtOAc/hexanos como eluyente) y después mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (18 mg, 3%) como un sólido amarillo claro. El compuesto del Ejemplo 16 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 15. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (br s, 1 H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,68-7,77 (m, 2 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

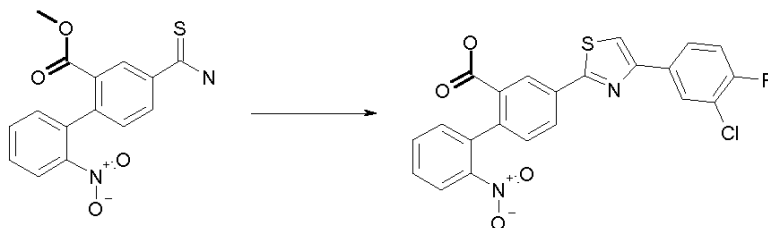
35 Ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



40 Se preparó ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (82 mg, 30%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3-clorofenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (br s, 1 H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,12-8,16 (m, 2 H), 8,03-8,07 (m, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,41-7,55 (m, 4 H).

Ejemplo 18

Ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



5

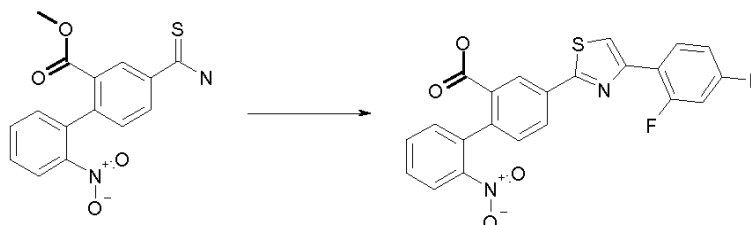
Paso 1: 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo

10 Se añadió 2-bromo-3'-cloro-4'-fluoroacetofenona (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 80,5 mg, 0,32 mmol) a una solución de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4; 100 mg, 0,32 mmol) in THF (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se agitó con etanol (5 mL). El precipitado se recogió mediante filtración (100 mg) y se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

15 Paso 2: se añadió ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico hidróxido de sodio (100 mg, 2,5 mmol) a una suspensión de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo (100 mg) en una mezcla de agua (2 mL) y dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió una porción adicional de agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y se añadió agua (5 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se hizo ácido a pH 3-4 mediante la adición de HCl concentrado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (60 mg, 41% en dos pasos). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,08-8,16 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,41-7,58 (m, 3 H).

Ejemplo 19

Ácido 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico

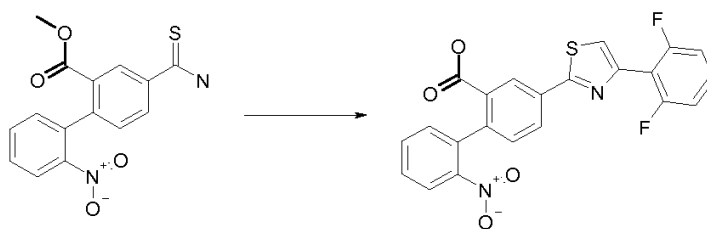


30 Se preparó ácido 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (66 mg, 23%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-2',4'-difluoroacetofenona (disponible de Matrix Scientific) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 2 H), 8,10-8,35 (m, 4 H), 7,21-7,33 (m, 3 H), 7,77 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,23-7,50 (m, 4 H).

35

Ejemplo 20

Ácido 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



40

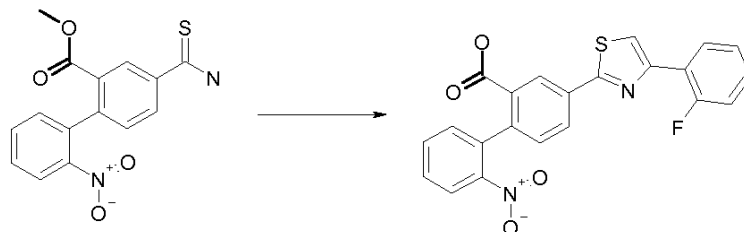
Se preparó ácido 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (45 mg, 16%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-

bromo-2',6'-difluoroacetofenona (disponible de SynQuest Laboratories, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,94-8,04 (m, 3 H), 7,50-7,70 (m, 3 H), 7,19-7,32 (m, 4 H).

5

Ejemplo 21

Ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



10

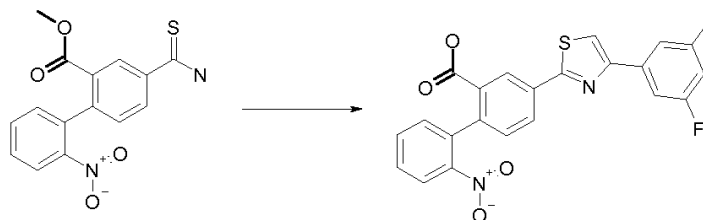
Se preparó ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (46 mg, 18%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 2-fluorofenacilo (disponible de Matrix Scientific) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,12-8,30 (m, 4 H), 7,61-7,80 (m, 2 H), 7,34-7,50 (m, 5 H).

15

Ejemplo 22

20

Ácido 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



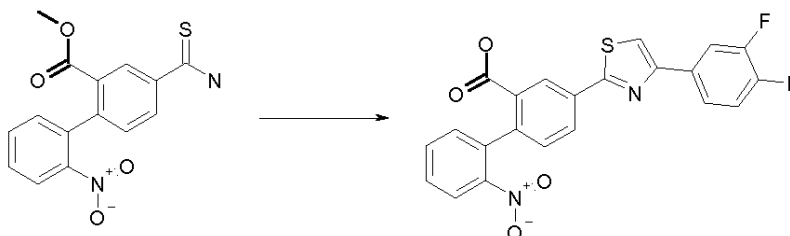
25

Se preparó ácido 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (38 mg, 14%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3,5-difluorofenacilo (disponible de SynQuest Laboratories, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41-8,50 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,50-7,68 (m, 2 H), 7,21-7,33 (m, 3 H).

30

Ejemplo 23

Ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



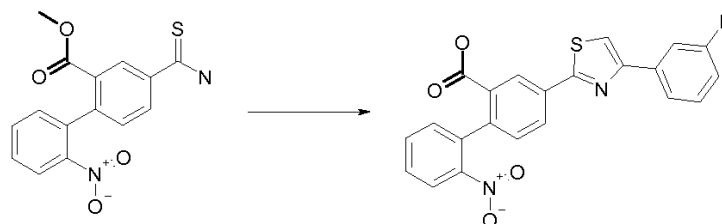
35

Se preparó ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (114 mg, 41%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3,4-difluorofenacilo (disponible de Matrix Scientific) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,10-8,24 (m, 3 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 7,75-7,80 (m, 1 H), 7,53-7,67 (m, 2 H), 7,40-7,43 (m, 2 H).

40

Ejemplo 24

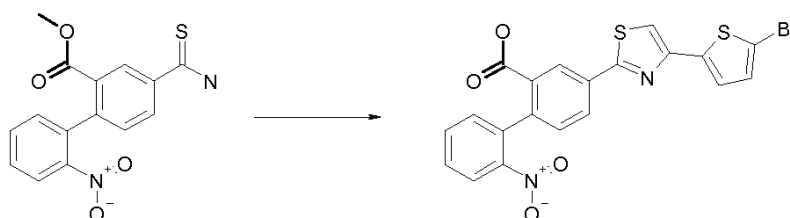
Ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



- 5 Se preparó ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (150 mg, 57%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3-fluorofenacilo (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,25-8,28 (m, 2 H), 8,10-8,17 (m, 3 H), 7,63-7,82 (m, 2 H), 7,30-7,48 (m, 4 H).

Ejemplo 25

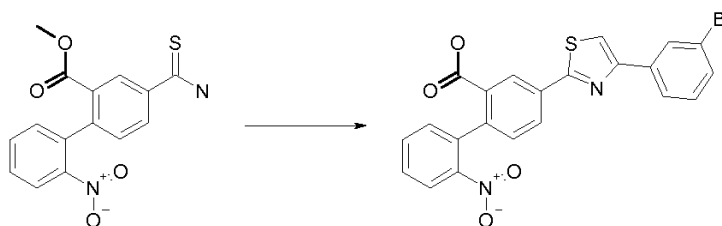
Ácido 4-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



- 15 Se preparó ácido 4-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (180 mg, 33%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(5-bromotiofen-2-il)etanona (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,13-8,22 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,40-7,48 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 3,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 26

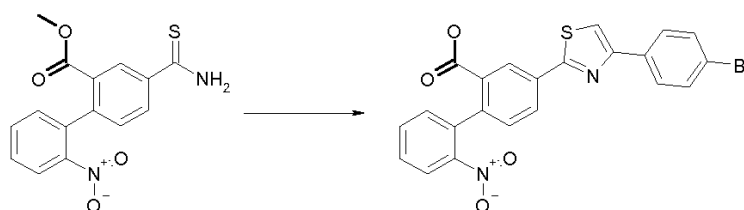
Ácido 4-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



- 25 Se preparó ácido 4-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (106 mg, 34%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3-bromofenacilo (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,08-8,29 (m, 4 H), 7,41-7,82 (m, 6H).

Ejemplo 27

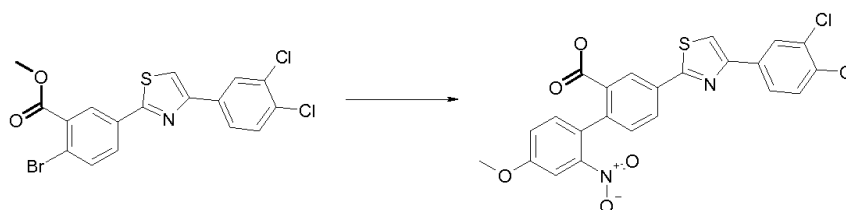
Ácido 4-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (205 mg, 68%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2,4'-dibromoacetofenona (disponible de Alfa Aesar) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,34 (s, J = 8,3, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,62-7,81 (m, 4 H), 7,40-7,47 (m, 2 H).

Ejemplo 28

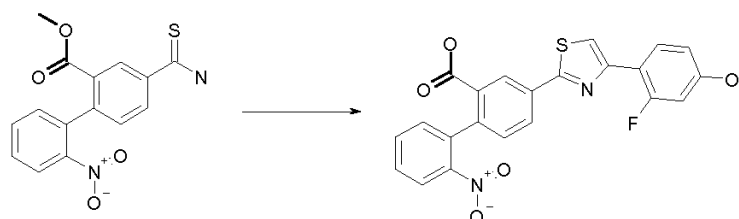
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico en un rendimiento del 1% (en dos pasos) a partir de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6) y 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (disponible de Combi-Blocks Inc.) utilizando el procedimiento general A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,31-8,36 (m, 1 H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,03-8,13 (m, 1 H), 7,73-7,80 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H).

Ejemplo 29

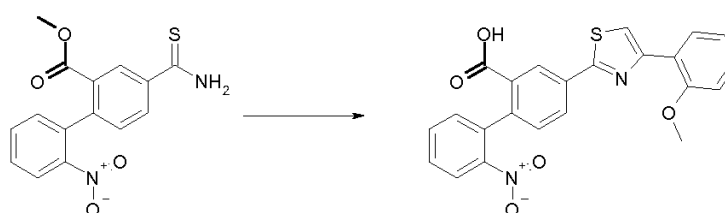
Ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (253 mg, 89%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 2-fluoro-4-metoxifenacilo (disponible de ASDI Incorporated) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,10-8,21 (m, 3 H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,59-7,78 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,93-7,02 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H).

Ejemplo 30

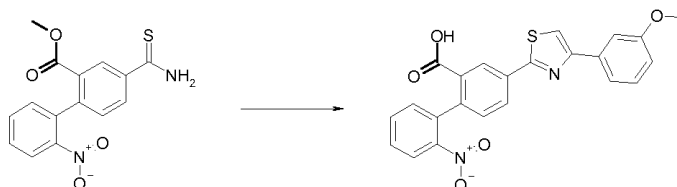
Ácido 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (183 mg, 67%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-2'-metoxiacetofenona (disponible de ASDI Incorporated) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,13-8,31 (m, 4 H), 7,63-7,81 (m, 2 H), 7,35-7,47 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 31

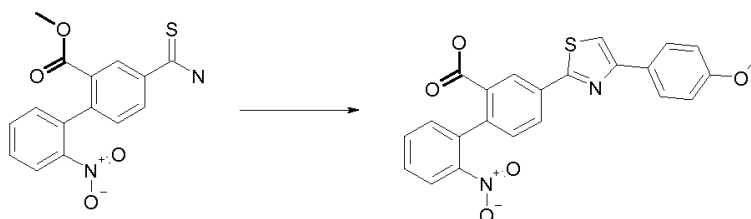
Ácido 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (148 mg, 54%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 3'-metoxifenacilo (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 7,61-7,69 (m, 3 H), 7,38-7,48 (m, 3 H), 6,97 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 32

Ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Paso 1: 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo

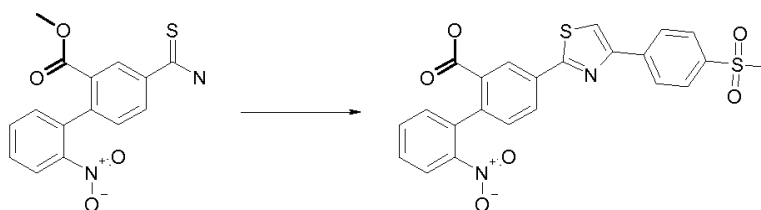
Se añadió 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (disponible de Oakwood Products, Inc.; 144,3 mg, 0,63 mmol) a una suspensión de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4; 200 mg, 0,63 mmol) en dioxano (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración (187 mg) y se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (200 mg, 5 mmol) a una suspensión de 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxilato de metilo (187 mg) en una mezcla de agua (8 mL) y dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y se añadió agua (15 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se hizo ácido a pH 3-4 mediante la adición de HCl concentrado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (100 mg, 37% en dos pasos). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,17 (br s, 1 H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,11-8,16 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 1 H), 7,41-7,47 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H).

Ejemplo 33

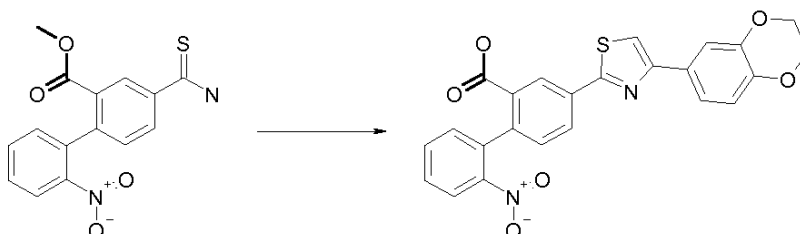
Ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (33 mg, 11%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-etanona (disponible de TCI America) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,27-8,35 (m, 3 H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H).

10 Ejemplo 34

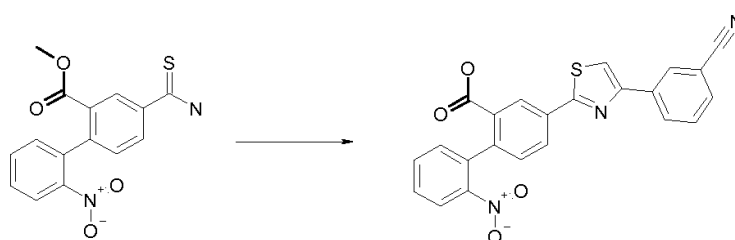
Ácido 4-[4-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



15 Se preparó ácido 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (205 mg, 71%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etan-1-ona (disponible de Alfa Aesar) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,11-8,16 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52-7,68 (m, 3 H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,29 (s, 4 H).

20 Ejemplo 35

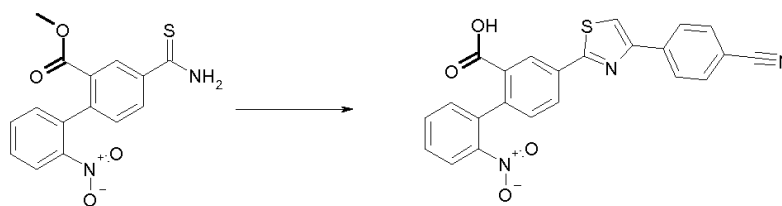
25 Ácido 4-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



30 Se preparó ácido 4-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (150 mg, 56%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,64-7,88 (m, 4 H), 7,43-7,49 (m, 2 H).

35 Ejemplo 36

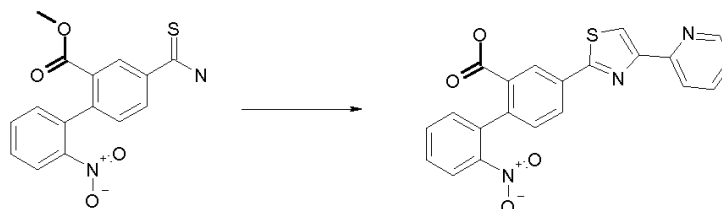
Ácido 4-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 4-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (100 mg, 37%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromuro de 4-cianofenacilo (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44-8,47 (m, 2 H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,94-8,00 (m, 4 H), 7,63-7,68 (m, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 37

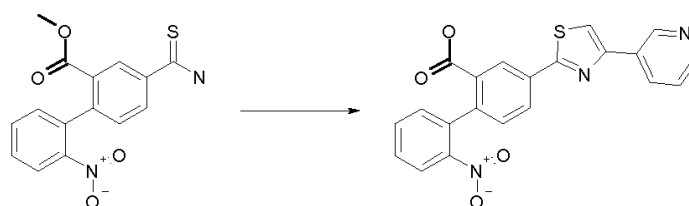
Ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (200 mg, 79%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromhidrato de 2-(bromoacetil)piridina (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26-8,30 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 8,00-8,05 (m, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,41-7,49 (m, 3 H).

Ejemplo 38

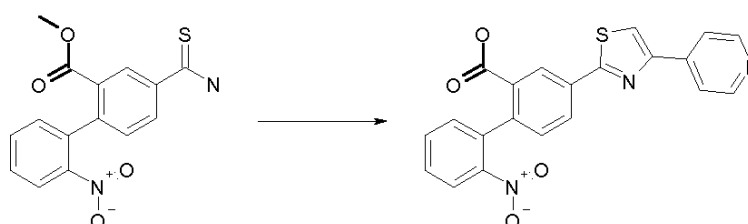
Ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (120 mg, 47%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromhidrato de 3-(bromoacetil)piridina (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,55-8,58 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 7,41-7,49 (m, 1 H).

Ejemplo 39

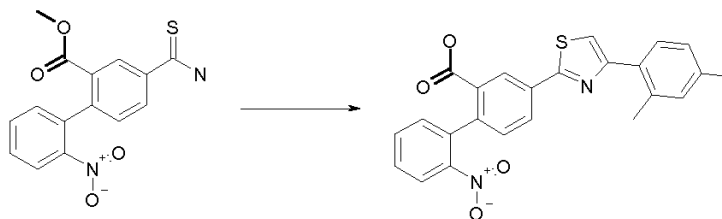
Ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (195 mg, 77%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y bromhidrato de 4-(bromoacetil)piridina (disponible de Oakwood Products, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 2 H).

Ejemplo 40

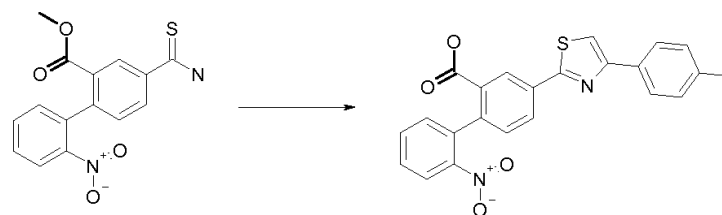
10 Ácido 4-[4-(2,4-dimetil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico



15 Se preparó ácido 4-[4-(2,4-dimetil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico (126 mg, 47%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(2,4-dimetilfenil)etan-1-ona (disponible de ASDI Incorporated) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,10-8,18 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,11-7,40 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

20 Ejemplo 41

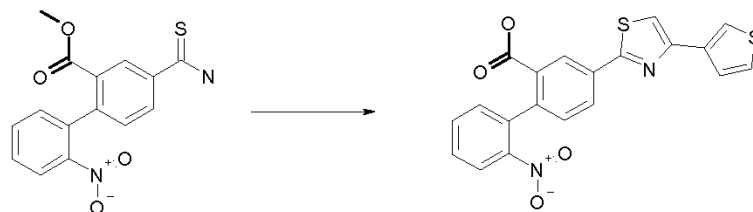
Ácido 2'-nitro-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



25 Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (85 mg, 32%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-4'-metilacetofenona (disponible de ASDI Incorporated) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 39. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (br s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 2 H), 8,26 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,15 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,77-7,82 (m, 1 H), 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

Ejemplo 42

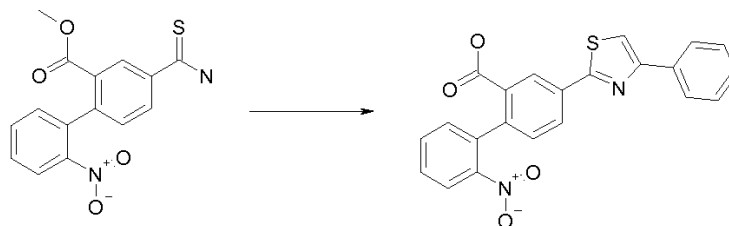
35 Ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



40 Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (50 mg, 19%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromo-1-(3-tienil)-1-etanona (disponible de Maybridge) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,04-8,15 (m, 3 H), 7,78 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,62-7,69 (m, 3 H), 7,44 (t, J = 8,1 Hz, 2 H).

45 Ejemplo 43

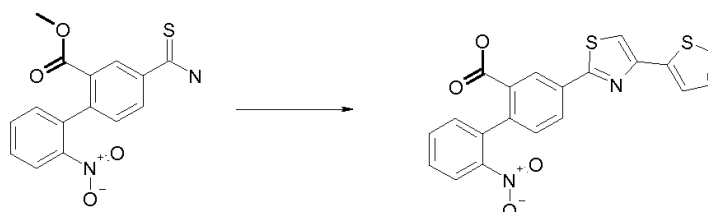
Ácido 2'-nitro-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



- 5 Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (100 mg, 39%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-bromoacetofenona (disponible de Chem-Impex International, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18 excepto que la totalidad de los 4 mL de agua se añadió al inicio del paso de hidrólisis en lugar de añadirse en dos porciones. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (br s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,06-8,28 (m, 5 H), 7,36-7,82 (m, 7H).

Ejemplo 44

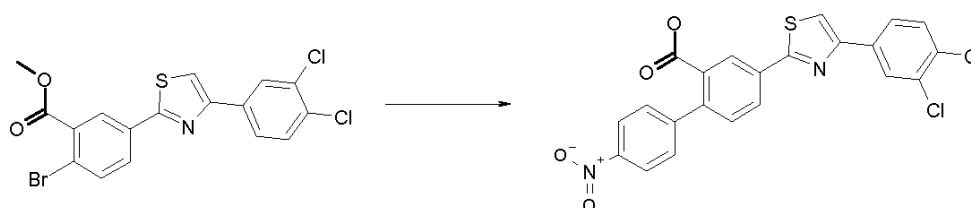
Ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico



- 15 Se preparó ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico (120 mg, 47%) a partir de 2'-nitro-4-tiocarbamoil-bifenil-2-carboxilato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 4) y 2-(2-bromoacetil)tiofeno (disponible de Maybridge) utilizando el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 18. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,10-8,20 (m, 3 H), 7,71 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,57-7,67 (m, 3 H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,15 (t, J = 4,6 Hz, 2 H).

Ejemplo 45

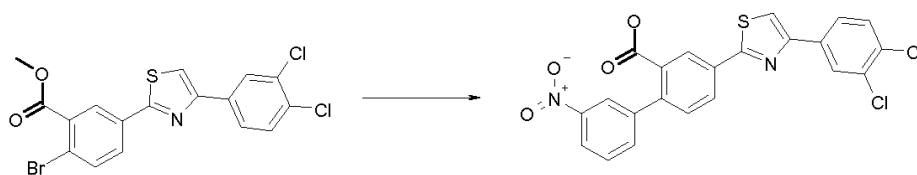
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-nitro-bifenil-2-carboxílico



- 30 Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-nitrofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 67 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-nitrobifenil-2-carboxílico (17 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,35 (br s, 3 H), 8,50 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,27-8,32 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 6,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 46

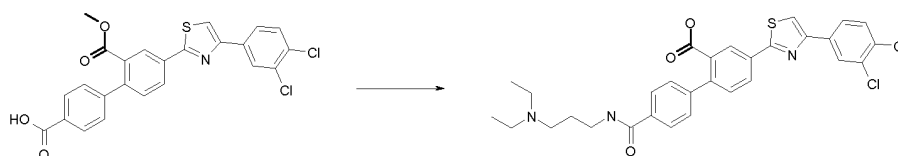
- 40 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-nitro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 3-nitrofenilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 67 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-nitro-bifenil-2-carboxílico (36 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46-8,51 (m, 2 H), 8,18-8,39 (m, 4 H), 8,06-8,15 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7,73-7,79 (m, 2 H), 7,63-7,68 (m, 1 H).

Ejemplo 47

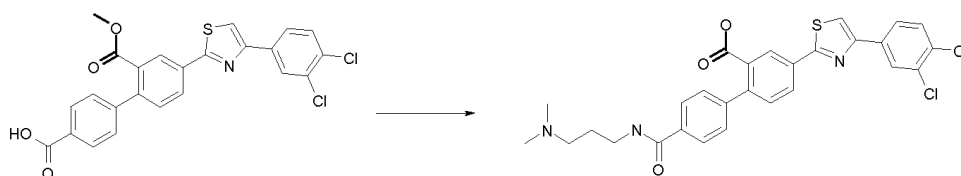
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con N,N-dietil-1,3-propanodiamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 81 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (104 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,63 (br s, 1 H), 9,48 (br s, 1 H), ¹H RMN (400 MHz, DMF), d ppm 9,14 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,77-3,84 (m, 2 H), 3,51-3,63 (m, 6 H), 2,28-2,38 (m, 2 H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 6 H).

Ejemplo 48

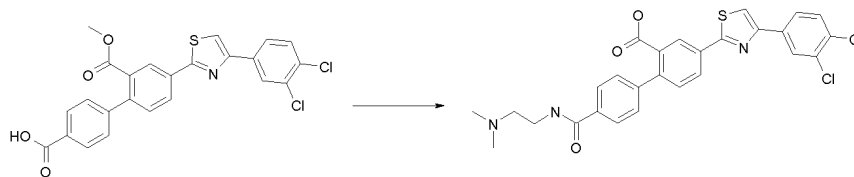
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General D para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 42 mg, 0,41 mmol) para proporcionar el producto amida en bruto. La amida en bruto se hidrolizó añadiendo THF (2 mL), agua (0,05 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de litio monohidrato (12,3 mg, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se añadió otra porción de hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad al vacío a 40 °C. se añadió HCl 1 M (3 mL) y la mezcla se agitó, se concentró hasta la sequedad y se purificó utilizando las condiciones de purificación A de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (102 mg, 89%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,16 (br s, 1 H), 8,68 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,34-3,40 (m, 2 H), 3,08-3,16 (m, 2 H), 2,79-2,82 (m, 6 H), 1,86-1,95 (m, 2 H).

Ejemplo 49

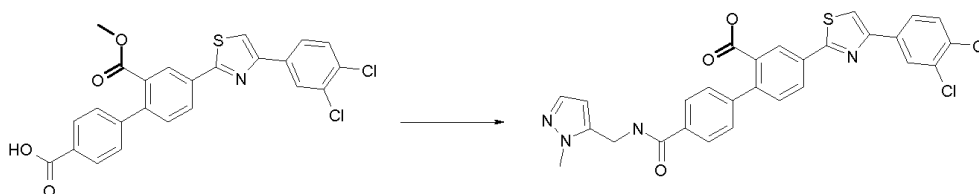
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoi)-bifenil-2-carboxílico



5 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 55 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoi)-bifenil-2-carboxílico (81 mg, 73%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,73 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,63 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 2,84 (s, 6 H).

Ejemplo 50

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-carbamoi]-bifenil-2-carboxílico

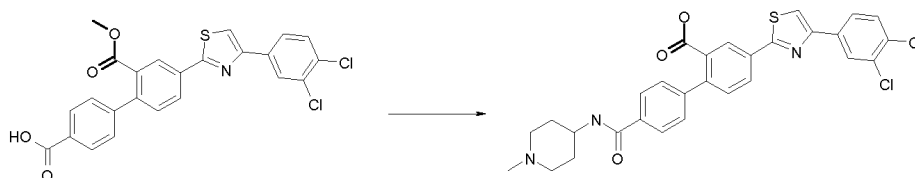


20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con (1-metil-1H-pirazol-5-il)metilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 69 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-carbamoi]-bifenil-2-carboxílico (100 mg, 86%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,23 (br s, 1 H), 9,07 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

30

Ejemplo 51

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoi)-bifenil-2-carboxílico

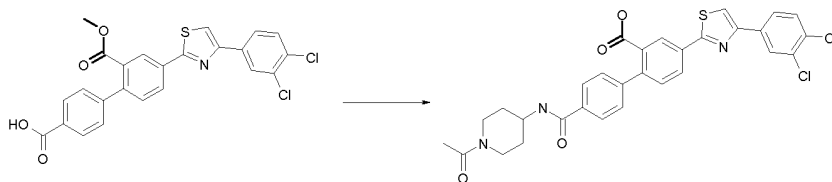


35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-amino-1-metilpiperidina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 71 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoi)-bifenil-2-carboxílico (135 mg, 116%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,20 (br s, 1 H), 8,55 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,01-4,10 (m, 1 H), 3,45-3,51 (m, 2 H), 3,05-3,18 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,02-2,10 (m, 2 H).

45

Ejemplo 52

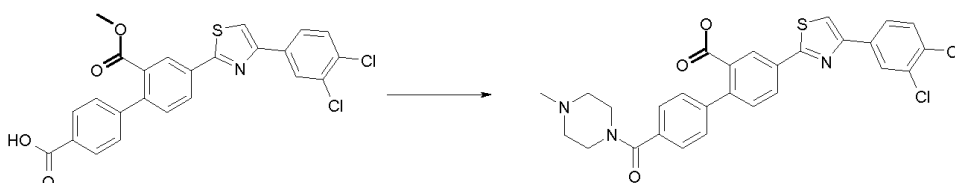
Ácido 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



- 5 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 1-acetilpiperidin-4-amina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 88 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (5 mg, 4%).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,19 (br s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,33 (s, 3 H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,05 (br s, 1 H), 3,85 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,16 (t, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,78-1,93 (m, 1 H), 1,18-1,58 (m, 4 H).

Ejemplo 53

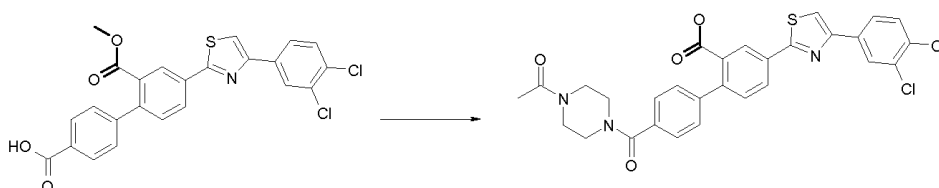
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico



- 20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 1-metilpiperazina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 62 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico (86 mg, 75%).
- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,20 (br s, 1 H), 9,97 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48-7,57 (m, 4 H), 3,25-3,44 (m, 8 H), 2,81 (br s, 3 H).

Ejemplo 54

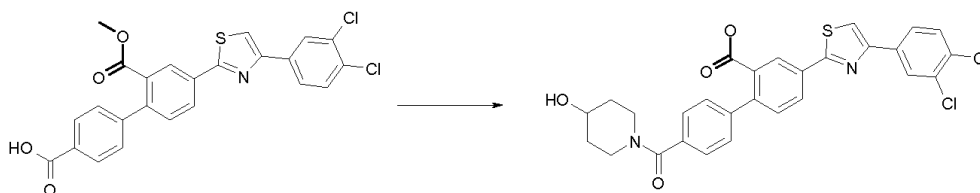
Ácido 4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



- 35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 1-acetilpiperazina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 79 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4'-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (81 mg, 68%).
- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,24 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,53 (m, 4 H), 3,46-3,59 (br s, 6 H), 3,32-3,36 (s, 6 H), 2,03 (s, 3 H).

Ejemplo 55

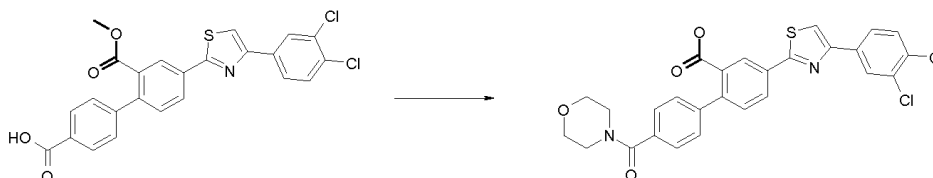
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General D para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-hidroxipiperidina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 42 mg, 0,42 mmol) para proporcionar el producto amida en bruto. La amida en bruto se hidrolizó añadiendo THF (2 mL), agua (0.05 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de litio monohidrato (12,3 mg, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad al vacío a 40 °C. Se añadió HCl 1 M (3 mL) y la mezcla se agitó, se concentró hasta la sequedad y se purificó utilizando las condiciones de purificación A de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico (48 mg, 52%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,18 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2.0 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 4 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 3,36-3,52 (m, 2 H + pico de agua), 3,15-3,27 (m, 2 H), 1,70-1,82 (m, 2 H), 1,32-1,47 (m, 2 H).

Ejemplo 56

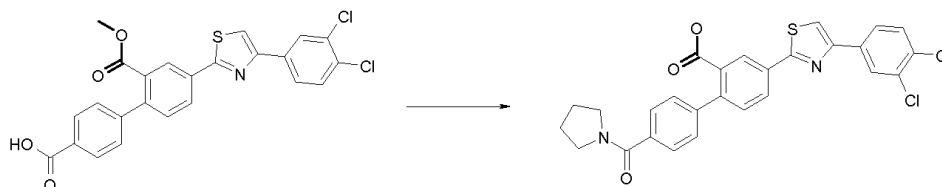
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con morfolina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 54 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-2-carboxílico (76 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,44-7,51 (m, 4 H), 3,60-3,67 (m, 4 H), 3,26-3,30 (m, 4 H).

Ejemplo 57

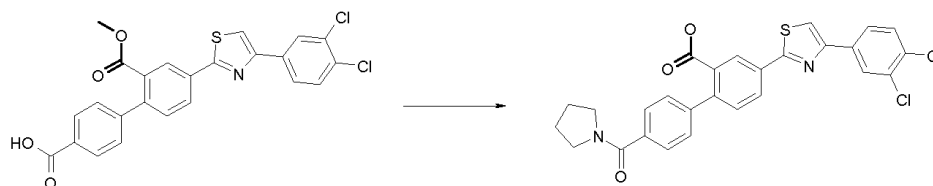
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con pirrolidina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 44 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico (58 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,35 (dd, J = 11,7, 1,9 Hz, 2 H), 8,23 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 3 H), 7,46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3,40-3,54 (m, 4 H), 1,73-2,01 (m, 4 H).

Ejemplo 58

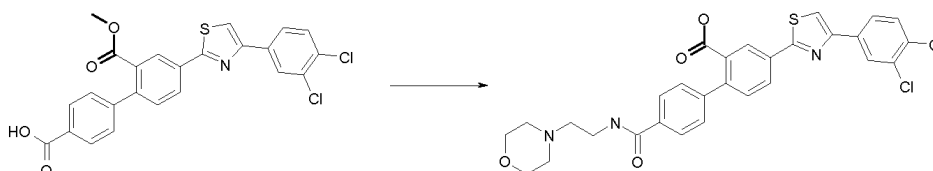
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con N-(3-aminopropil)morfolina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 89 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (80 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,13 (br s, 1 H), 9,60 (br s, 1 H), 8,67 (br t, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8.0 Hz, 6 H), 3,60-4,00 (m, 4 H), 3,34-3,42 (m, 3 H), 2,93-3,21 (m, 4 H), 1,87-1,97 (m, 2 H).

Ejemplo 59

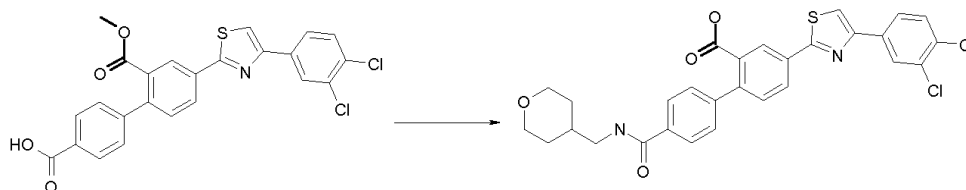
15 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 81 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (82 mg, 68%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,16 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2.0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3,90-4,10 (m, 2 H), 3,50-3,72 (m, 4 H), 3,27-3,44 (m, 4 H), 3.08-3,23 (m, 2 H).

Ejemplo 60

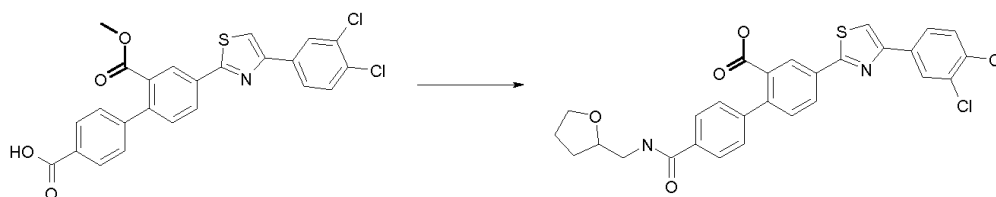
30 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-aminometiltetrahidropirano (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 71 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico (81 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,22 (br s, 1 H), 8,58 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,86 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,19 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,77-1,87 (m, 1 H), 1,61 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 1,15-1,27 (m, 2 H).

Ejemplo 61

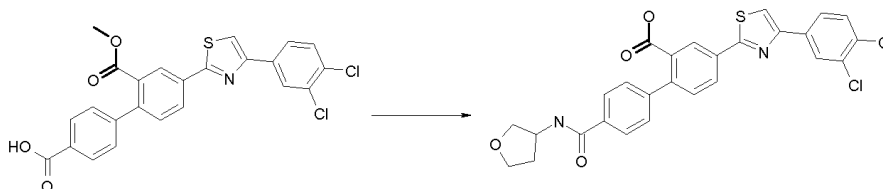
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-aminometiltetrahidrofurano (disponible de Acros Organics BVBA; 63 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico (43 mg, 38%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,58 (br. t., 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 15,6 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,64 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,35 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,77-1,99 (m, 3 H), 1,63 (d, J = 10,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 62

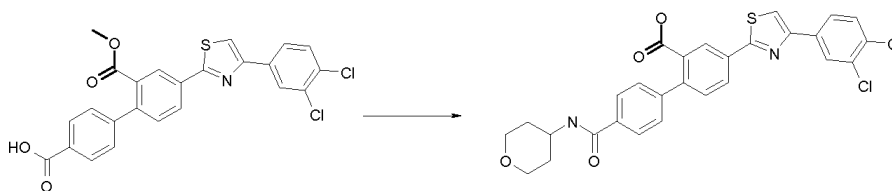
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-aminotetrahidrofurano (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 54 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (135 mg, 121%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,20 (br s, 1 H), 8,62 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,43-4,54 (m, 1 H), 3,84-3,92 (m, 2 H), 3,69-3,77 (m, 1 H), 3,61 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H).

Ejemplo 63

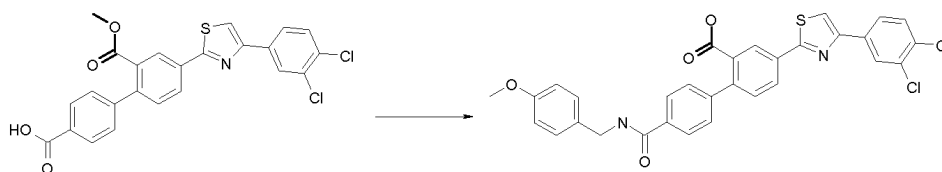
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 63 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (32 mg, 28%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,08 (br s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,25-8,33 (m, 3 H), 8,17 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,91-4,03 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,30-3,38 (m, 2 H), 1,68-1,76 (m, 2 H), 1,54 (qd, J = 11,9, 4,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 64

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(4-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico

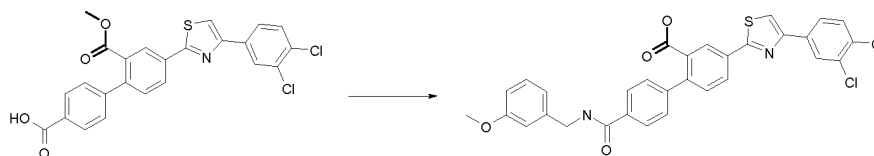


5 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-metoxibencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 85 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metoxi-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (85 mg, 70%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,20 (br s, 1 H), 9,08 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,44 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,73 (s, 11 H).

Ejemplo 65

15

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metoxi-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico

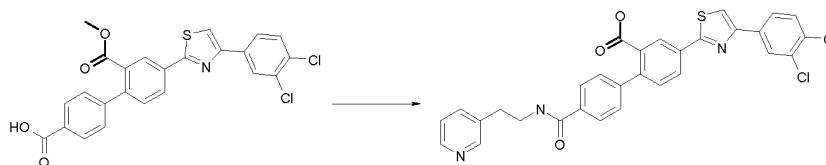


20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-metoxibencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 85 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metoxi-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (94 mg, 77%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,18 (br s, 1 H), 9,08 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,89-6,94 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H).

Ejemplo 66

30

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico

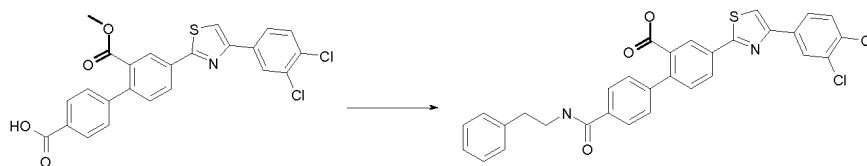


35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-(2-aminoetil)piridina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 76 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (129 mg, 109%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,14 (br s, 1 H), 8,63 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,83-7,90 (m, 3 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,45-7,52 (m, 3 H), 3,58 (q, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 6,9 Hz, 7 H).

45

Ejemplo 67

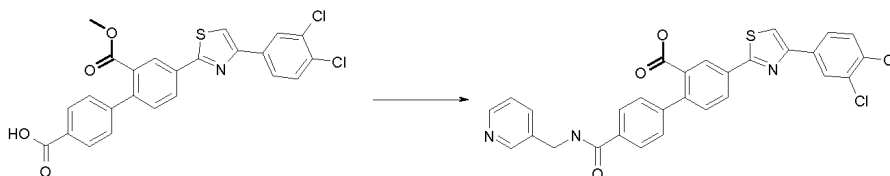
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fenetilcarbamoyl-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 2-feniletilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 75 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fenilcarbamoil-bifenil-2-carboxílico (74 mg, 62%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 8,62 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,18-7,35 (m, 5 H), 3,52 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 8 H).

Ejemplo 68

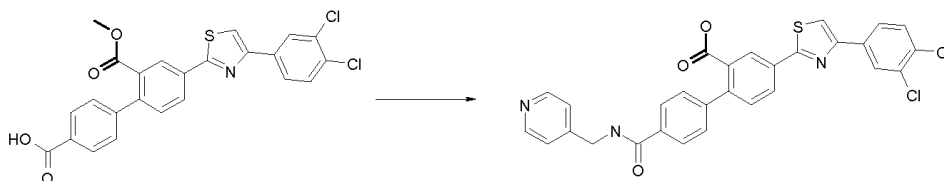
15 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-(aminometil)piridina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 67 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico (85 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,16 (br s, 1 H), 9,19 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,90-8,01 (m, 3 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 3 H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 69

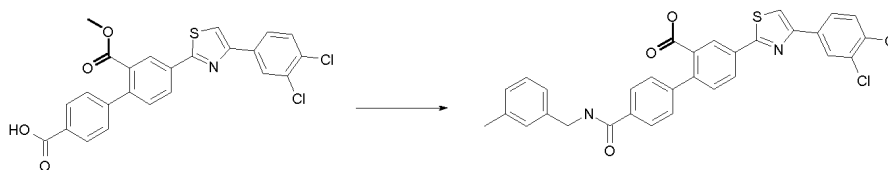
30 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-(aminometil)piridina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 67 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico (78 mg, 68%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,16 (br s, 1 H), 9,25 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46-7,55 (m, 4 H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 7 H).

Ejemplo 70

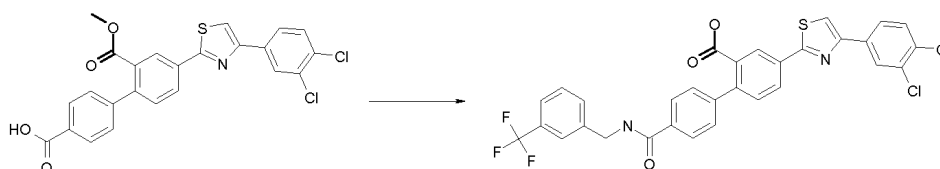
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-metilbencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 75 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metil-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (46 mg, 39%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,18 (br s, 1 H), 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

Ejemplo 71

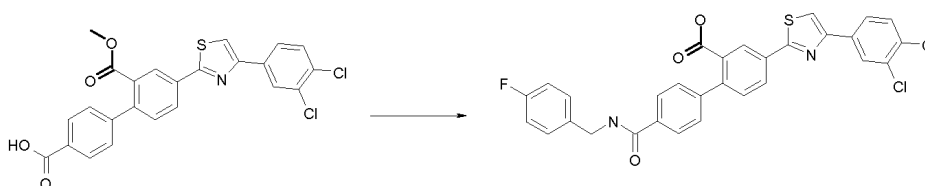
15 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-(trifluorometil)bencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 108 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (53 mg, 41%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 9,20 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56-7,72 (m, 5 H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 72

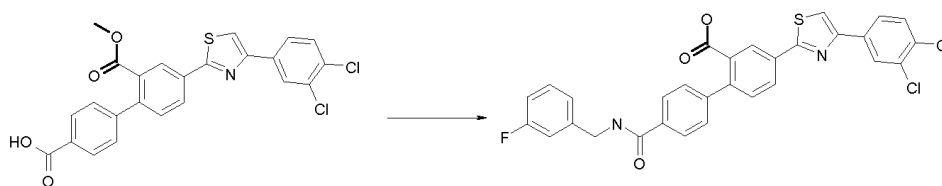
30 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 4-fluorobencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 78 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (88 mg, 84%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 9,11 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,35-7,41 (m, 2 H), 7,16 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

45 Ejemplo 73

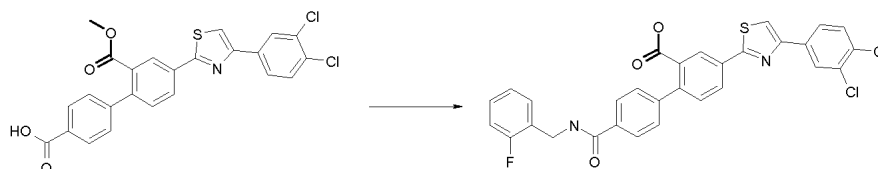
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-fluoro-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 3-fluorobencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 78 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-fluoro-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (89 mg, 74%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,17 (br s, 1 H), 9,14 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,35-7,43 (m, 1 H), 7,13-7,23 (m, 2 H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 6.0 Hz, 8 H).

Ejemplo 74

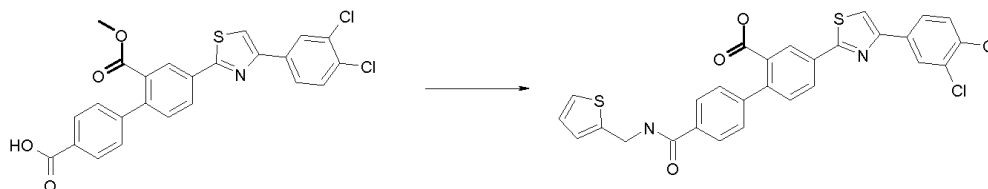
15 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-fluoro-bencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General D para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 2-fluorobencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 52 mg, 0,42 mmol) para proporcionar el producto amida en bruto. La amida en bruto se hidrolizó añadiendo THF (2 mL), agua (0,05 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de litio monohidrato (12,3 mg, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió tetrahidrofurano (2 mL) para disolver el sólido y se añadió hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se añadió otra porción de hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad al vacío a 40 °C. Se añadió HCl 1 M (3 mL) y la mezcla se agitó, se concentró hasta la sequedad y se purificó utilizando las condiciones de purificación A de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-fluorobencilcarbamoyl)-bifenil-2-carboxílico (75 mg, 63%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,18 (br s, 1 H), 9,10 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29-7,36 (m, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 75

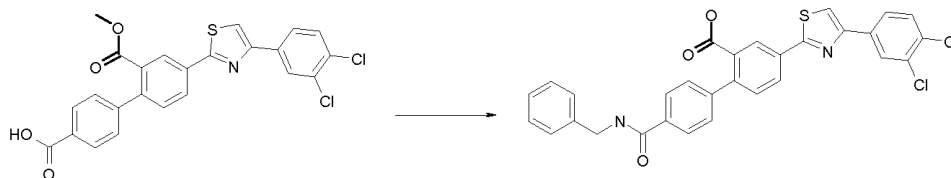
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoyl]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con 2-tiofenmetilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 70 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoyl]-bifenil-2-carboxílico (47 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,24 (br s, 1 H), 9,24 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,36 (dd, J = 16,8, 2.0 Hz, 2 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,40 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 5.0, 3,5 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 76

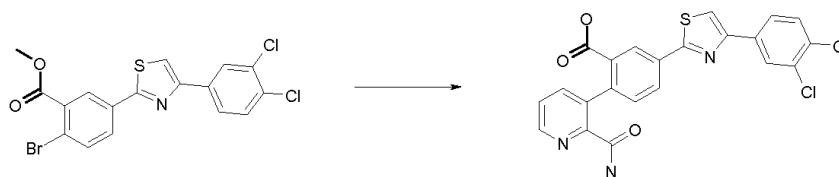
Ácido 4'-benzilcarbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifeny1-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con benzilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 66 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar el ácido 4'-benzilcarbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (73 mg, 64%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,23 (br s, 1 H), 9,15 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 4,3 Hz, 4 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 4,52 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).

Ejemplo 77

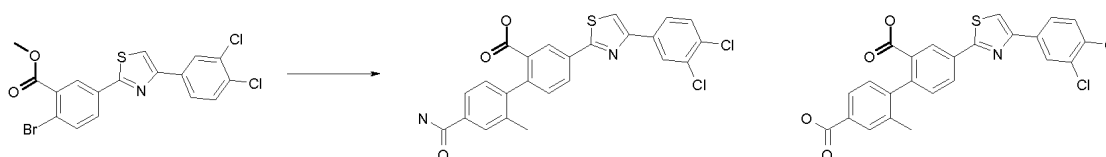
Ácido 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cianopiridin-3-borónico (disponible de Matrix Scientific; 74 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (7 mg, 6%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,32 (br s, 1 H), 9,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8,66 (br s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,28-8,35 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,04-8,14 (m, 2 H), 7,69-7,79 (m, 2 H), 6,53 (s, 1 H).

Ejemplos 78 y 79

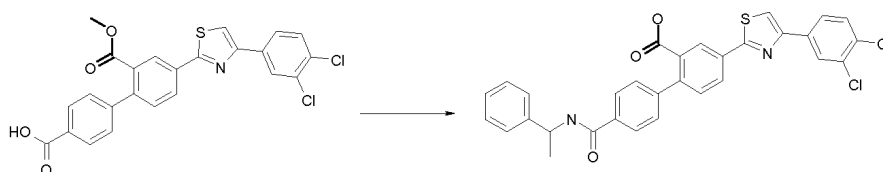
Ácido 4'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico y ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-metil-4-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 69 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y los productos se separaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el ácido 4'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 78; 24 mg, 20%) {1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,99 (br s, 1 H) 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8,25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H) 7,98 (br s, 1 H) 7,75-7,81 (m, 2 H) 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,35 (br s, 1 H) 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 2,10 (s, 3 H)} y ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metilbifenil-2,4'-dicarboxílico (Ejemplo 79; 55, 46%) {1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,75-7,83 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H)}.

Ejemplo 80

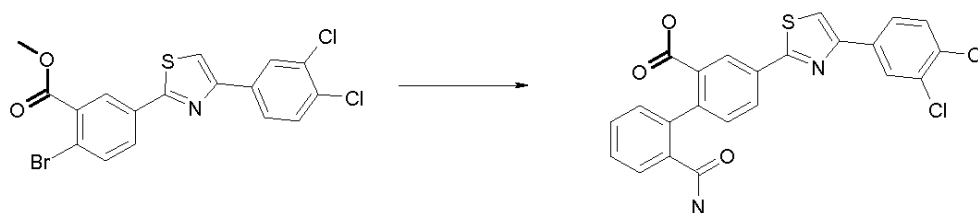
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



5 Utilizando las condiciones del Procedimiento General E para el acoplamiento de amida en el modo paralelo, se hizo reaccionar 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 8; 100 mg, 0,21 mmol) con DL-alfa-metilbencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 75 mg, 0,62 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó utilizando las condiciones de purificación B de HPLC para proporcionar ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico (69 mg, 59%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,22 (br s, 1 H), 8,90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,39-7,45 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,18-7,28 (m, 1 H), 5,20 (quin, J = 7,3 Hz, 1 H), 1,50 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 81

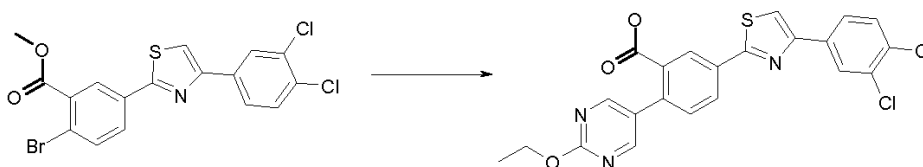
Ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-aminocarbonilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (15 mg, 8%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (br s, 1H), 8,46 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 14,1 Hz, 2 H), 8,04-8,18 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 7,12 -7,34 (m, 3 H). El compuesto del Ejemplo 81 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 113.

Ejemplo 82

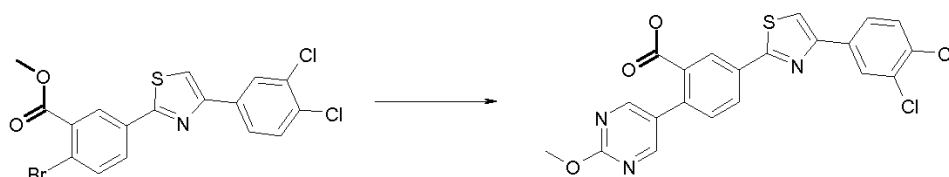
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-benzoico



35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 84 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para el ácido proporcionar 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-benzoico (3 mg, 3%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de □69%, tal como se midió mediante UV a 214 nm. LRMS m/z 471,8 (M+H⁺).

Ejemplo 83

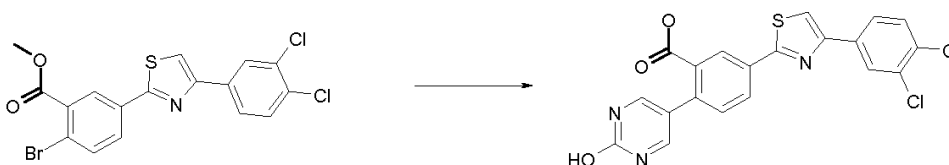
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 62 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzoico (0,9 mg, 1%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de \square 100%, tal como se midió mediante UV a 214 nm. LRMS m/z 457,8 y 459,8 (M+H⁺).

10 Ejemplo 84

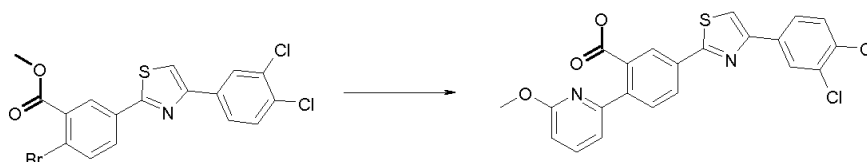
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 77 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-benzoico (85 mg, 76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,40 (br s, 1H), 8,42-8,62 (m, 2H), 8,20-8,38 (m, 2H), 8,04-8,14 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

25 Ejemplo 85

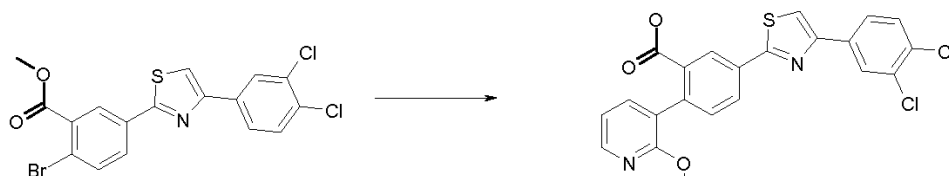
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 61 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzoico (23 mg, 25%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (br s, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2.0 Hz, 1 H), 7,73-7,94 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,54 (s, 9 H).

40 Ejemplo 86

Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzoico

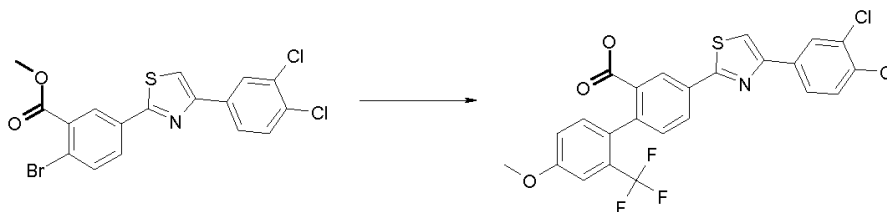


Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar

como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con hidrato del ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 68 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzoico (11 mg, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

Ejemplo 87

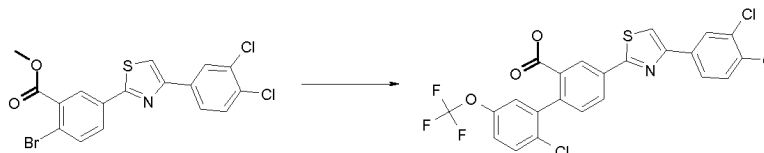
10 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 110 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (8 mg, 6%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,26 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H).

Ejemplo 88

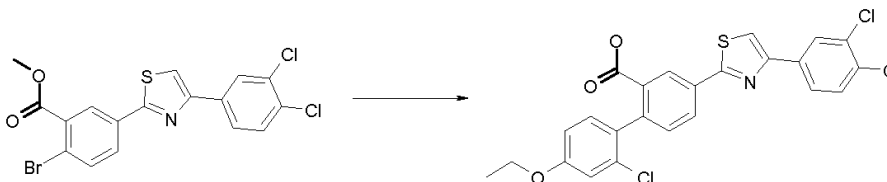
25 Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometoxi-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 120 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometoxi-bifenil-2-carboxílico (1,3 mg, 1%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de □ 100%, tal como se midió mediante UV a 214 nm.

Ejemplo 89

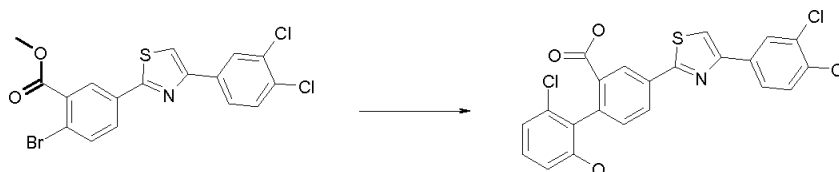
40 Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-etoxi-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-4-etoxifenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 100 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-etoxi-bifenil-2-carboxílico (3 mg, 2%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,90-7,02 (m, 2 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H).

Ejemplo 90

Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



5

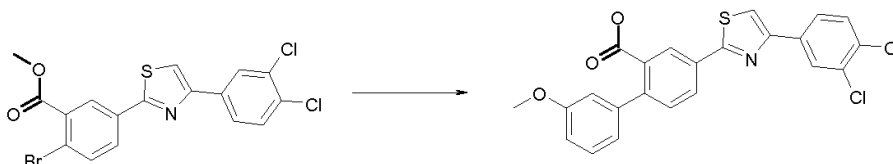
Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-6-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 93 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-6'-metoxi-bifenil-2-carboxílico (5 mg, 4%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ 12,87 (br s, 1 H), 8,53 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,32-7,41 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 18,2, 8,0 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H).

10

15

Ejemplo 91

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



20

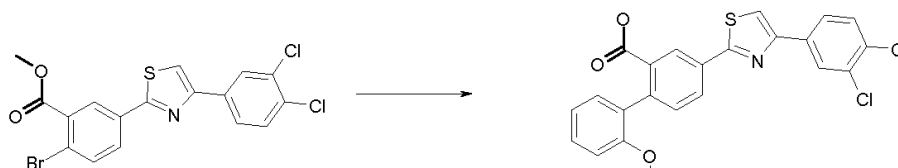
Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 3-metoxifenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 61 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-metoxibifenil-2-carboxílico (65 mg, 71%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (br s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,28-8,39 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,86-7,06 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H).

25

30

Ejemplo 92

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



35

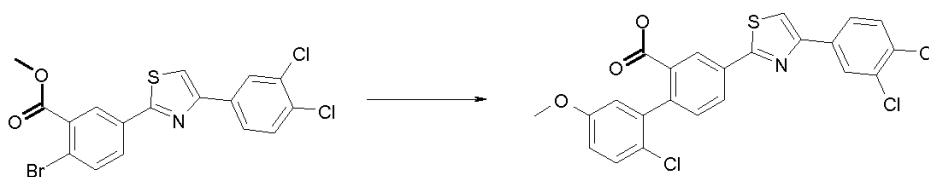
Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-metoxifenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 61 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico (36 mg, 39%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (br s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,31-8,37 (m, 2 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H).

40

45

Ejemplo 93

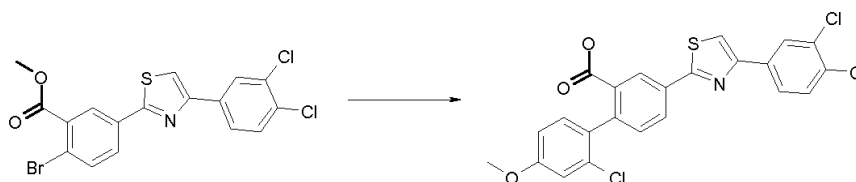
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 75 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metoxi-bifenil-2-carboxílico (29 mg, 29%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,04 (br s, 1 H), 8,45-8,58 (m, 2 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,8, 3.0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3,79 (m, 3 H).

Ejemplo 94

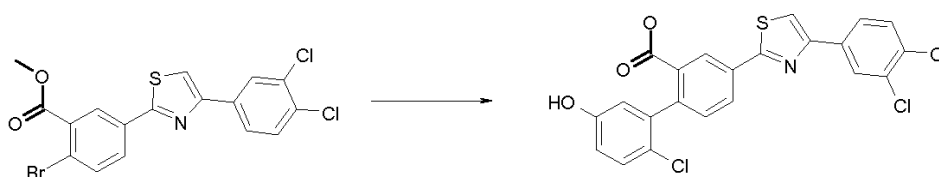
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-4-metoxifenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 93 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico (6 mg, 5%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (br s, 1 H), 8,46-8,51 (m, 2 H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H).

Ejemplo 95

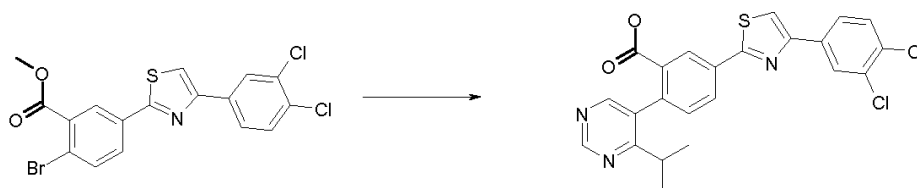
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-cloro-5-hidroxibencenborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 69 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico (71 mg, 74%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (br s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8.0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2.0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 96

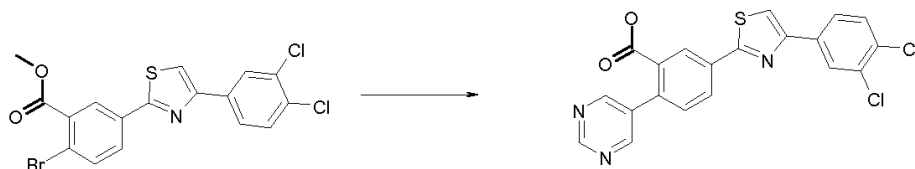
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-isopropilpirimidin-5-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-benzoico (14 mg, 14%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 8,29-8,36 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 5 H), 2,75-2,85 (m, 1 H), 1,03-1,19 (m, 6 H).

Ejemplo 97

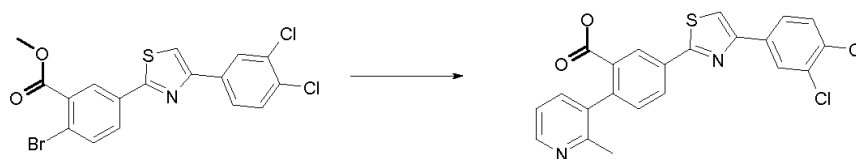
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-pirimidin-5-il-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido pirimidin-5-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 50 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-pirimidin-5-il-benzoico (13 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,42 (br s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,29-8,37 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 98

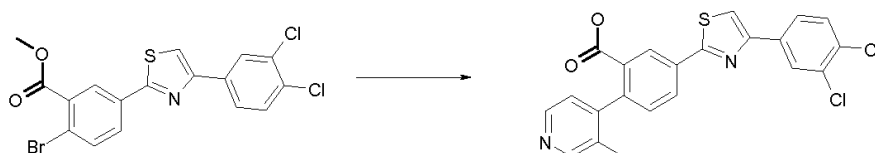
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-picolin-3-borónico sal de clorhidrato (disponible de Combi-Blocks Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzoico (65 mg, 59%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H).

Ejemplo 99

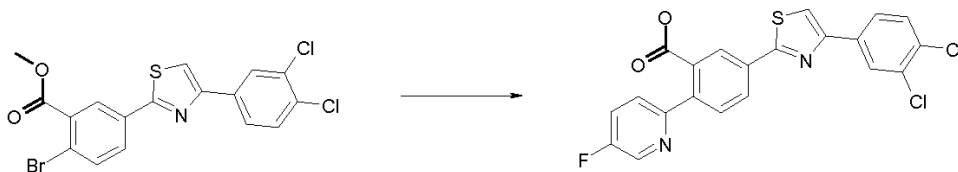
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(3-metil-piridin-4-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 3-picolin-4-borónico sal de clorhidrato (disponible de Combi-Blocks Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2-(3-metil-piridin-4-il)-benzoico (46 mg, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br s, 1 H), 8,59-8,66 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30-8,38 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,88-7,94 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H).

Ejemplo 100

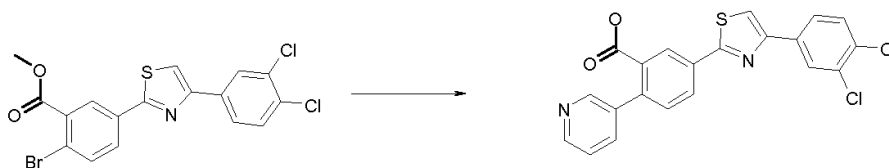
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 5-fluoropiridin-2-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 71 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzoico (4 mg, 4%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de \square 100%, tal como se midió mediante UV a 214 nm. LRMS m/z 444,8 (M+H⁺).

Ejemplo 101

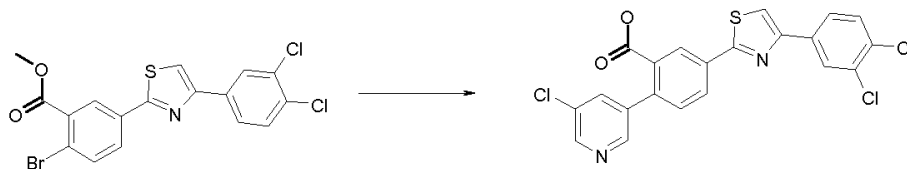
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-3-il-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido piridin-3-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 49 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-3-ilbenzoico (12 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (br s, 1 H), 8,56-8,63 (m, 2 H), 8,45-8,51 (m, 2 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 102

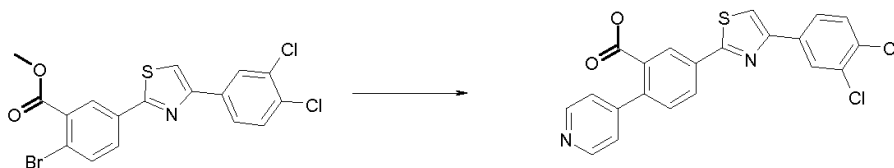
Ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 5-cloropiridin-3-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 63 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (8 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,38 (br s, 1 H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,47-8,55 (m, 3 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 103

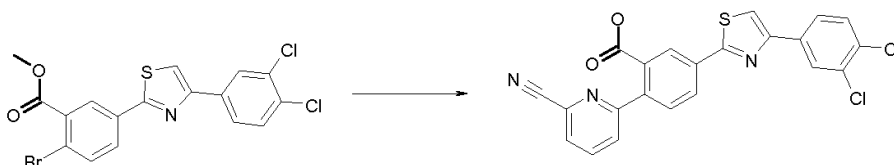
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-4-il-benzoico



5 [0359]Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo
paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar
como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido piridin-4-borónico (disponible de Combi-
Blocks Inc.; 49 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-
10 (3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-4-il benzoico (7 mg, 8%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6), δ 13,35 (br s, 1 H),
8,69 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1
H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 104

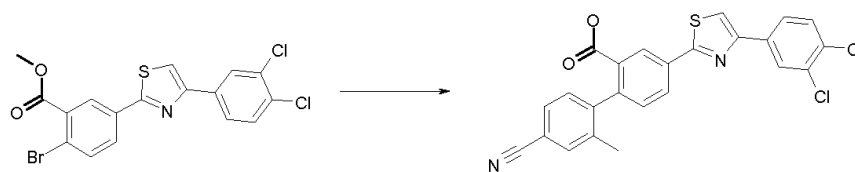
15 Ácido 2-(6-ciano-piridin-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo
paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar
como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 6-cianopiridin-2-borónico (disponible de
CombiPhos Catalysts, Inc.; 59 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar
el ácido 2-(6-ciano-piridin-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (14 mg, 16%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-
25 d6) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,24-8,32 (m, 1 H), 8,00-8,16 (m, 3 H), 7,73-7,88 (m,
3 H).

Ejemplo 105

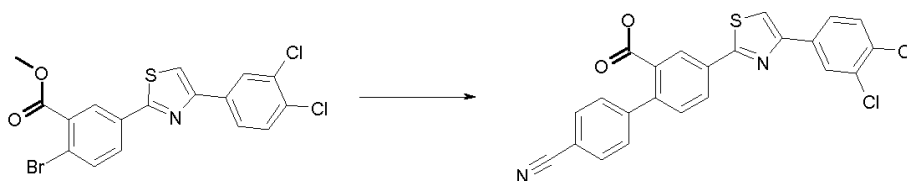
30 Ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico



35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo
paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar
como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-metil-4-cianofenilborónico (disponible de
Aldrich Chemical Company, Inc.; 64 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para
proporcionar el ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico (13 mg, 14%). 1H RMN
40 (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J
= 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,75-7,83 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1
H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 106

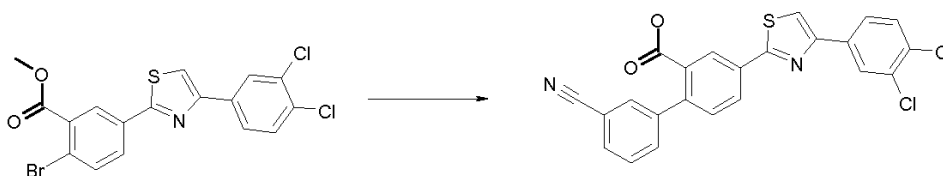
45 Ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 59 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (20 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (br s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56-7,64 (m, 3 H).

Ejemplo 107

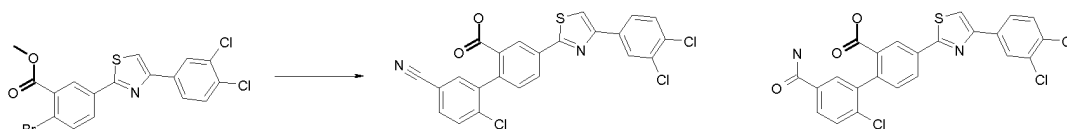
Ácido 3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 3-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 59 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (19 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,71-7,81 (m, 2 H), 7,57-7,69 (m, 2 H).

Ejemplos 108 y 109

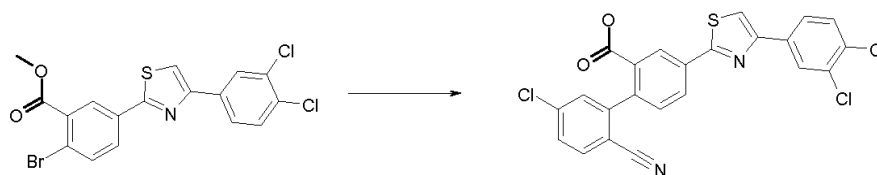
Ácido 2'-cloro-5'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico y ácido 5'-carbamoil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-cloro-5-cianofenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 73 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-5'-ciano-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 108; 27 mg, 28%) {¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (br s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26-8,39 (m, 2 H), 8,04-8,15 (m, 2 H), 7,85-7,96 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H)} y ácido 5'-carbamoil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 109; 14 mg, 14%) {¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 8,06 (br s, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)}.

Ejemplo 110

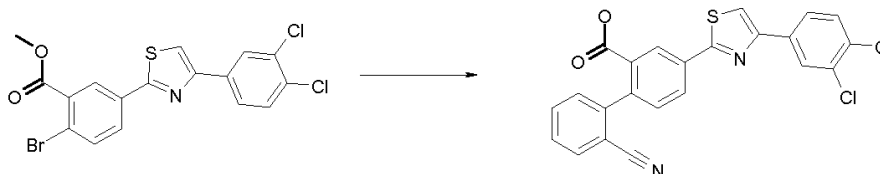
Ácido 5'-cloro-2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 73 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5'-cloro-2'-ciano-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (12 mg, 12%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,38 (br s, 1 H), 8,63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,31-8,37 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,65-7,73 (m, 2 H), 7,59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

Ejemplo 111

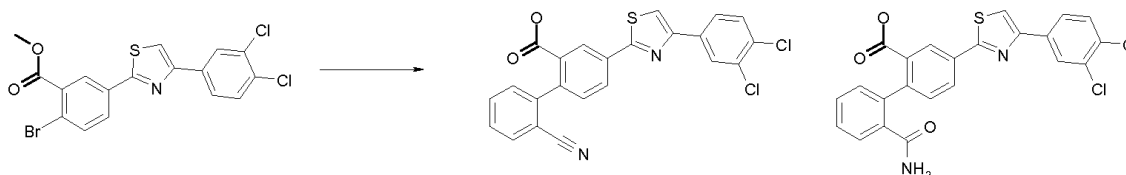
Ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-cianofenilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 59 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (2 mg, 1%). El compuesto del Ejemplo 111 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 112. El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de □94%, tal como se midió mediante UV a 214 nm. LRMS m/z 450,8 (M+H⁺).

Ejemplos 112 y 113

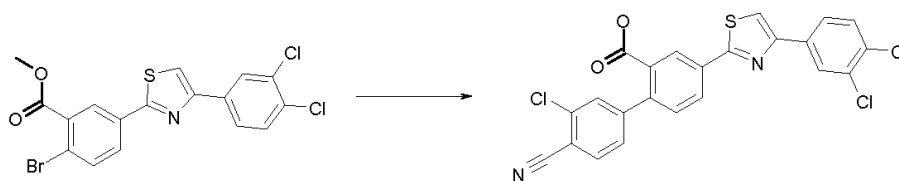
Ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico y ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cianofenilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 74 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y los productos de hidrólisis se separaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 112; 48 mg, 43%) {¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (br s, 1H), 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,30-8,37 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2.0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,73-7,81 (m, 2 H), 7,47-7,63 (m, 3 H)} y ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 113; 16 mg, 14%) {¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (br s, 1H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53-7,62 (m, 2 H), 7,46 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,26-7,35 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 6,2 Hz, 1 H)}. El compuesto del Ejemplo 112 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 111. El compuesto del Ejemplo 113 posee la misma fórmula que el compuesto del Ejemplo 81.

Ejemplo 114

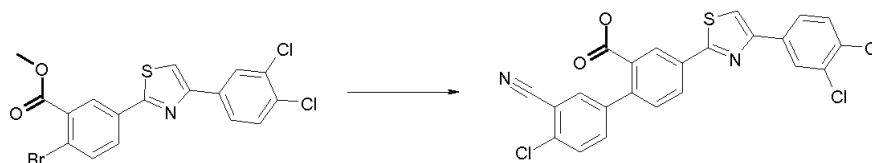
Ácido 3'-cloro-4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 73 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 3'-cloro-4'-ciano-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (42 mg, 43%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,40 (br s, 1 H), 8,44-8,55 (m, 2 H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,07-8,13 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 115

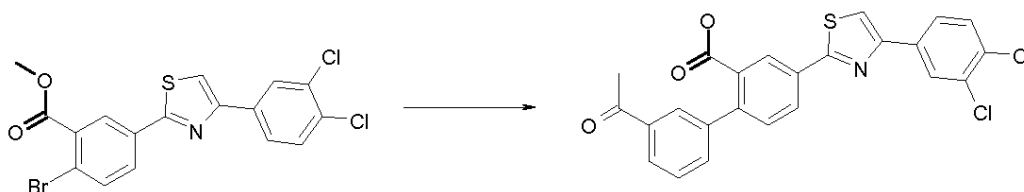
Ácido 4'-cloro-3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-cloro-3-cianofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 73 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-cloro-3'-ciano-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (18 mg, 19%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,35 (br s, 1 H), 8,44-8,51 (m, 2 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 116

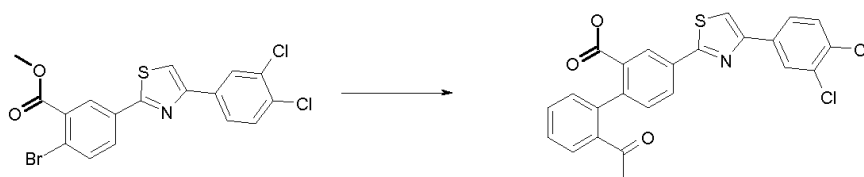
Ácido 3'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 3-acetilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 3'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (21 mg, 23%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,55-7,71 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H).

Ejemplo 117

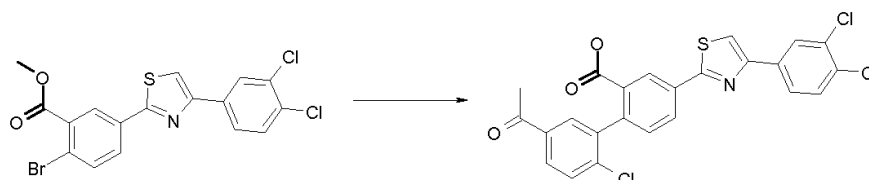
Ácido 2'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-acetilfenilborónico (disponible de ASDI Incorporated; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (14 mg, 15%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (br s, 1 H), 8,44-8,50 (m, 2 H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,55-7,64 (m, 1 H), 7,45-7,54 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19-7,28 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 118

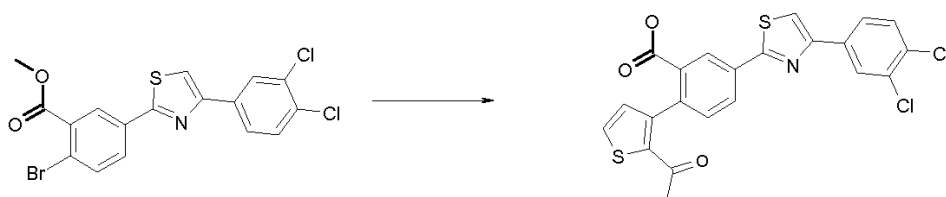
Ácido 5'-acetil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



El ácido 5'-acetil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico se prepare en un rendimiento del 7% (en dos pasos) a partir de 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6) y ácido 5-acetil-2-clorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.) utilizando el Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30-8,38 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H).

Ejemplo 119

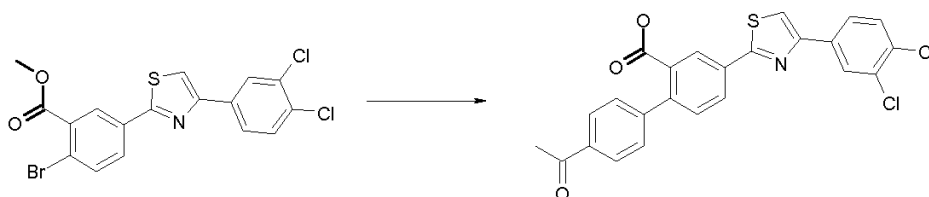
Ácido 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-acetil-3-tienilborónico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc.; 68 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (19 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (br s, 1 H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,08 (s, 3 H).

Ejemplo 120

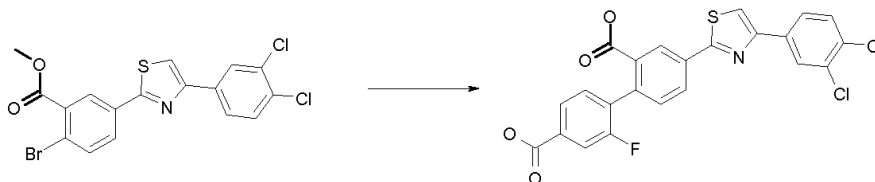
Ácido 4'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-acetilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (28 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,23 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H).

Ejemplo 121

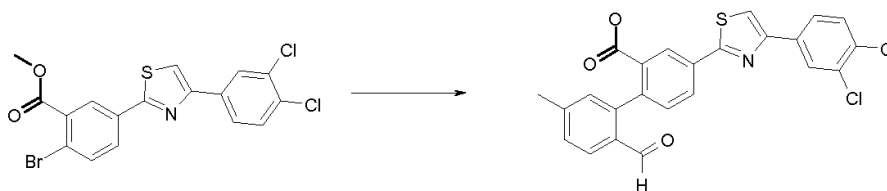
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2,4'-dicarboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 4-ciano-2-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 83 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2,4'-dicarboxílico (49 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (br s, 1 H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30-8,36 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,55-7,62 (m, 2 H).

Ejemplo 122

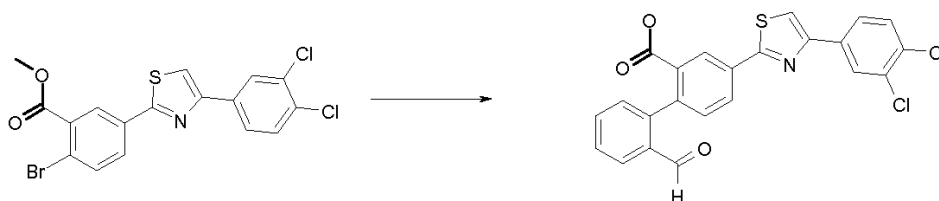
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-5'-metil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-formil-5-metilfenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 66 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-5'-metil-bifenil-2-carboxílico (18 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (br s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 123

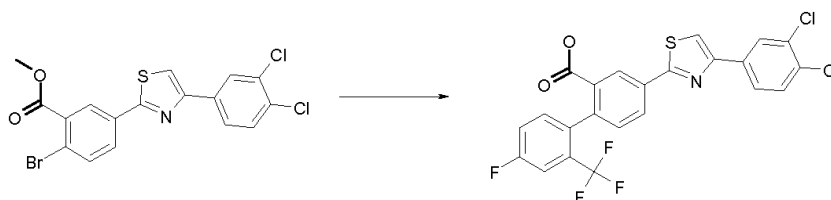
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-formilfenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 60 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-bifenil-2-carboxílico (45 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (br s, 1 H), 9,80 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 124

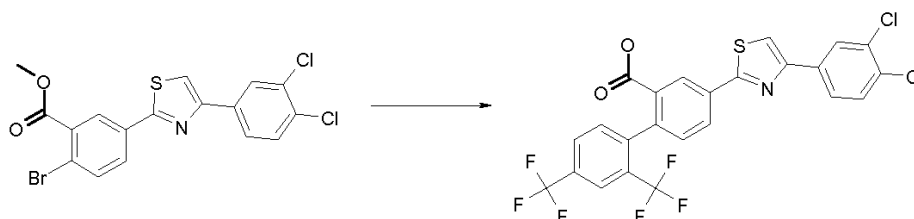
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzenborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (4 mg, 3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 125

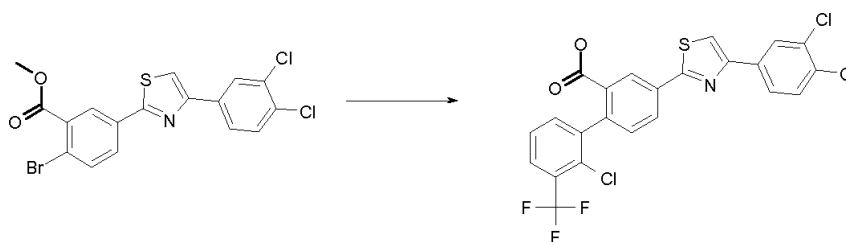
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-bis-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2,4-bis(trifluorometil)fenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 129 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2',4'-bis-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (7 mg, 5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (br s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,27-8,37 (m, 2 H), 8,05-8,15 (m, 3 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 126

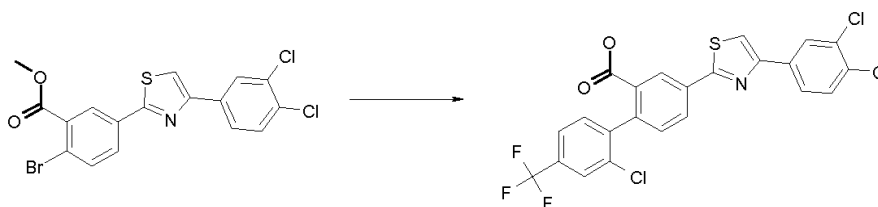
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 112 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (3 mg, 2%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (br s, 1 H), 8,58 (br. s., 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,27-8,36 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61-7,70 (m, 2 H), 7,47-7,53 (m, 1 H).

Ejemplo 127

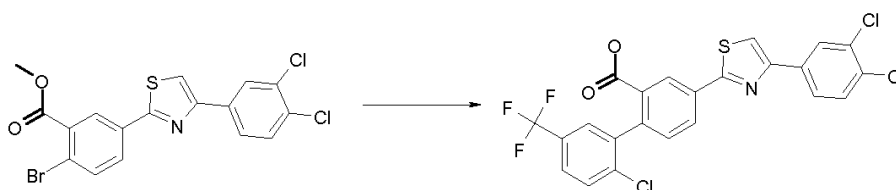
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 100 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (2 mg, 2%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de □ 100%, tal como se midió mediante UV a 214 nm.

Ejemplo 128

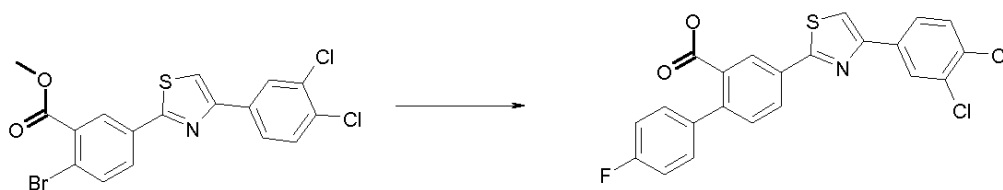
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 112 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (5 mg, 4%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,19 (br s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28-8,36 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71-7,82 (m, 4 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 129

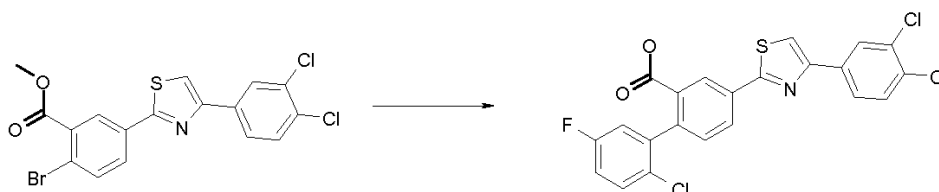
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-fluorofenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 56 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (63 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,73-7,81 (m, 1 H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40-7,48 (m, 2 H), 7,24-7,34 (m, 2 H).

Ejemplo 130

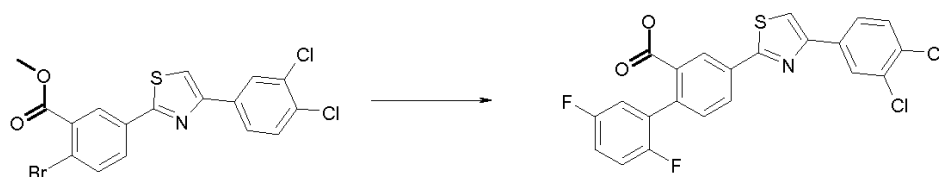
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (12 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo 131

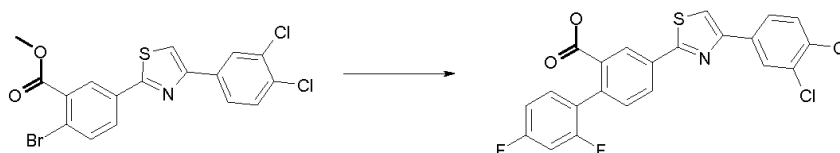
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',5'-difluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,5-difluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 63 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',5'-difluoro-bifenil-2-carboxílico (71 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (br s, 1 H), 8,48-8,52 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,27-7,37 (m, 3 H).

Ejemplo 132

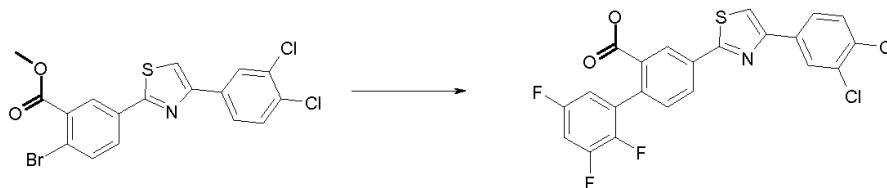
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-difluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2,4-difluorofenilborónico (disponible de Frontier Scientific, Inc.; 79 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-difluoro-bifenil-2-carboxílico (19 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (br s, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8,26-8,31 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H).

Ejemplo 133

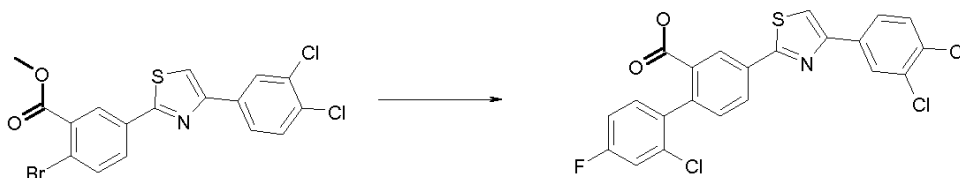
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3',5'-trifluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,3,5-trifluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 70 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3',5'-trifluoro-bifenil-2-carboxílico (23 mg, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,36 (br s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28-8,39 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,54-7,66 (m, 2 H), 7,22-7,28 (m, 1 H).

Ejemplo 134

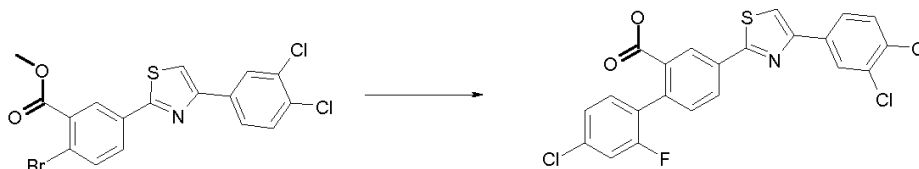
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



[0417] Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 70 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (8 mg, 8%). El análisis por LCMS indicó que el material tenía una pureza de 93%, tal como se midió mediante UV a 214 nm. LRMS m/z 479,7 (M+H⁺).

Ejemplo 135

Ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico

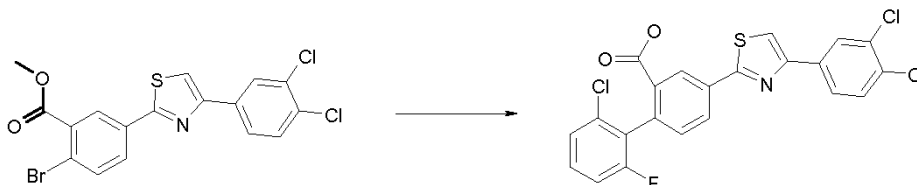


Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 70 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (0,6 mg, 0,3%). El mismo compuesto también se preparó utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo cuando se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se

puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (63,6 mg, 53%). La segunda muestra se caracterizó mediante ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (br s, 1 H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 8,26-8,37 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,37-7,60 (m, 4 H).

Ejemplo 136

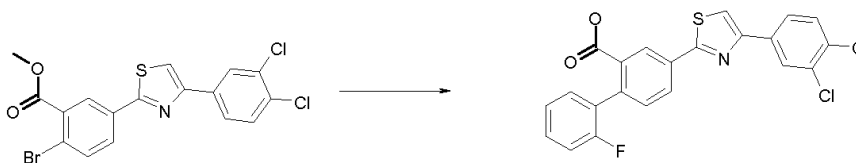
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-6-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 87 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (3 mg, 3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28-8,38 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,39-7,57 (m, 3 H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 137

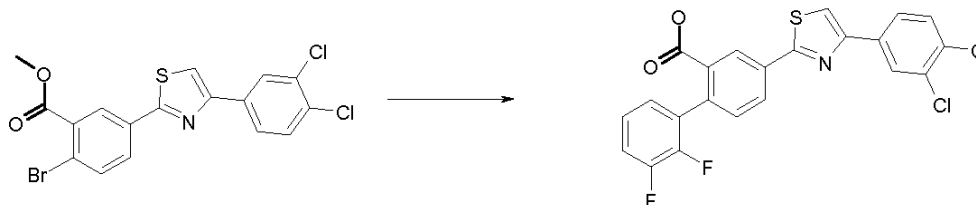
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-fluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 56 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluorobifenil-2-carboxílico (30 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,39-7,48 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 2 H).

Ejemplo 138

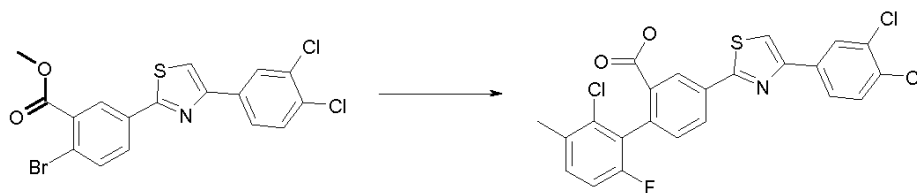
Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,3-difluorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 63 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico (64 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (br s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,74-7,81 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42-7,53 (m, 1 H), 7,19-7,36 (m, 2 H).

Ejemplo 139

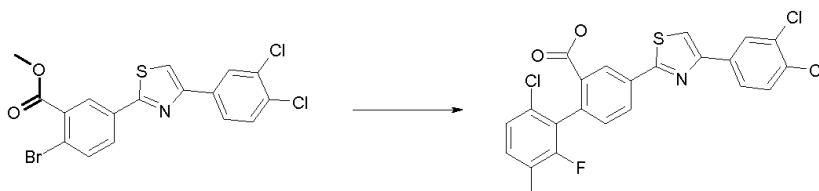
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico



- 5 Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-4-metilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 94 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico (4 mg, 3%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,14 (br s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28-8,36 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,37-7,53 (m, 2 H), 7,16-7,27 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ejemplo 140

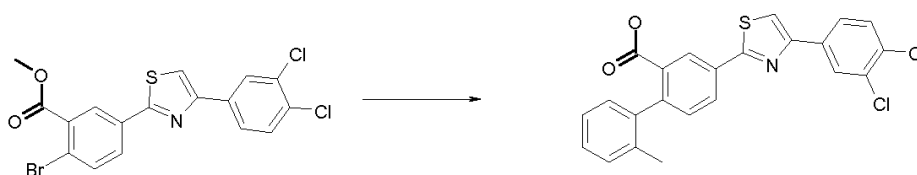
- 15 Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-5'-metil-bifenil-2-carboxílico



- 20 Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-6-fluoro-5-metilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 94 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-5'-metil-bifenil-2-carboxílico (3 mg, 2%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,48-8,56 (m, 1 H), 8,26-8,37 (m, 2 H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,39 (m, 2 H), 2,54 (s, 8 H).

Ejemplo 141

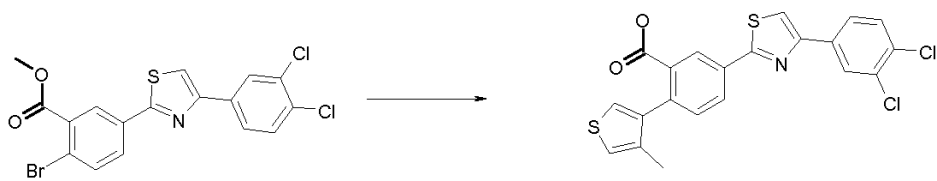
- 30 Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico



- 35 Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-metilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 54 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metilbifenil-2-carboxílico (63 mg, 72%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (br s, 1 H), 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,17-7,32 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,08 (s, 3 H).

40 Ejemplo 142

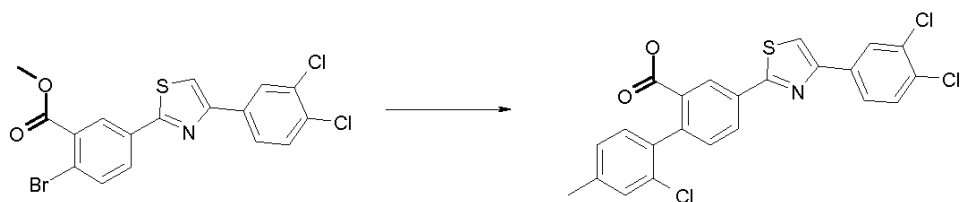
Ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-metil-3-tiofeneborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 57 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzoico (49 mg, 55%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,04 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,13-7,26 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H).

Ejemplo 143

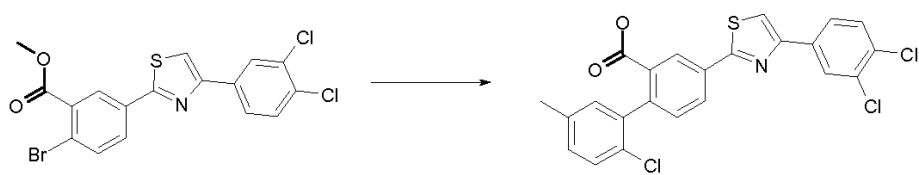
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-4-metilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 85 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico (6 mg, 5%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,99 (br s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 144

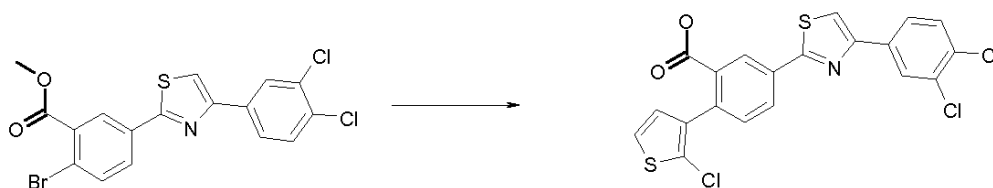
Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metil-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-cloro-5-metilfenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 85 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metil-bifenil-2-carboxílico (59 mg, 50%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (br s, 3 H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H).

Ejemplo 145

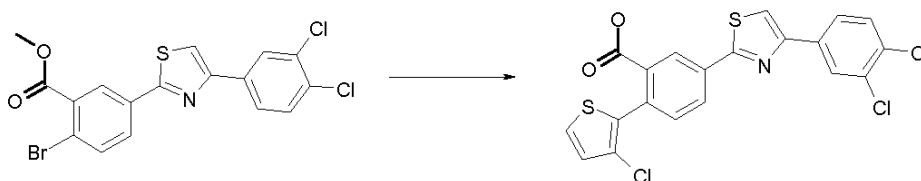
Ácido 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-clorotiofen-3-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 65 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (42 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,44-8,56 (m, 2 H), 8,33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2.0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,45-7,61 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 146

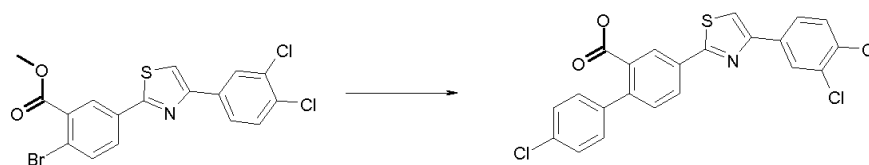
Ácido 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General C para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 3-clorotiofen-2-borónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 81 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (14 mg, 12%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,23 (br s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2.0 Hz, 1 H), 7,74-7,81 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 5,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 147

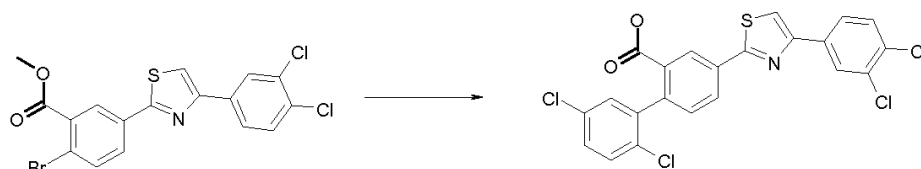
Ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 63 mg, 0,2 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 56 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (27 mg, 29%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 148

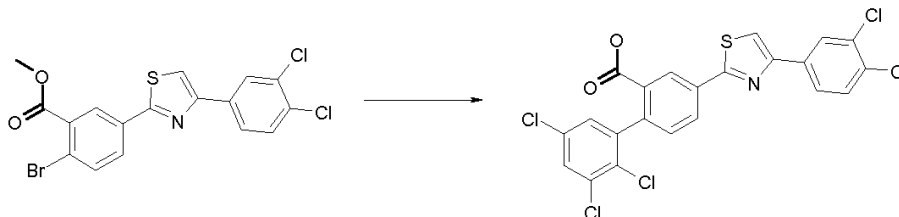
Ácido 2',5'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,5-diclorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 76 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2',5'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (32 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,18 (br s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,47 (s, 2 H).

Ejemplo 149

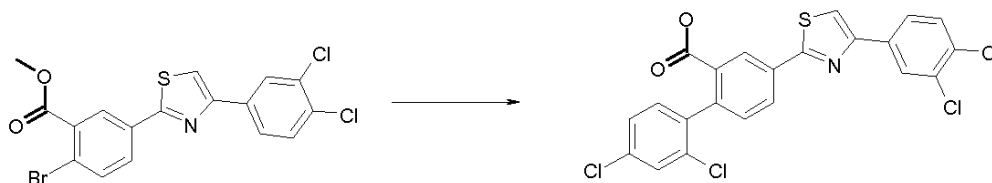
Ácido 2',3',5'-tricloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 111 mg, 0,25 mmol) con ácido 2,3,5-triclorofenilborónico (disponible de Alfa Aesar; 113 mg, 0,5 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2',3',5'-tricloro-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (2,5 mg, 2%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (br s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,47-7,53 (m, 1 H).

Ejemplo 150

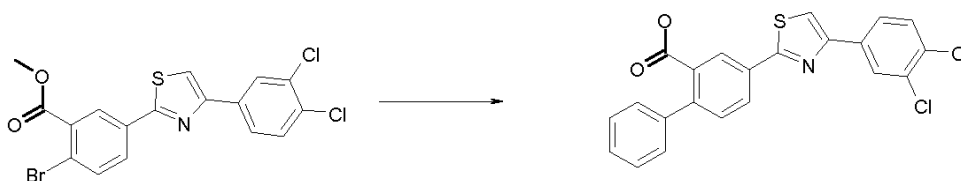
Ácido 2',4'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,4-diclorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 76 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2',4'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (65 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (br s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H).

Ejemplo 151

Ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico

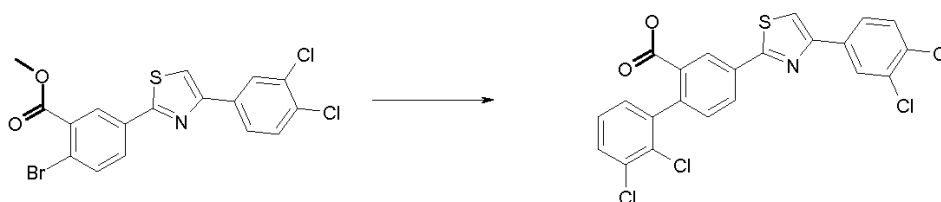


El 2-bromo-5-[4-(3,4-diclorofenil)tiazol-2-il]benzoato de metilo (177 mg, 0,4 mmol) se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂CO₃ acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se añadió dioxano (2 mL), junto con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (37 mg, 0,032 mmol), K₂CO₃ 3 M acuoso (267 mL, 0,8 mmol) y ácido fenilborónico (disponible de ASDI Incorporated; 97,5 mg, 0,8 mmol). El vial se evacuó y se relleno con nitrógeno y entonces la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se purificó en un sistema ISCO Combiflash, utilizando 0-15%

acetate de etilo /hexanos como eluyente. Las fracciones homogéneas para el producto se evaporaron y el material resultante se disolvió en THF (2 mL). Se añadió NaOH 1 M acuoso (2 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Se añadió HCl 1 M acuoso para llevar el pH a aproximadamente 2 y la mezcla se extrajo 4 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante HPLC preparativa, utilizando las condiciones escritas en el Procedimiento General A para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, para proporcionar el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (33 mg, 20%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 8,20 (dd, J = 8,2, 2.0 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,2, 2.0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,35-7,48 (m, 5 H).

Ejemplo 152

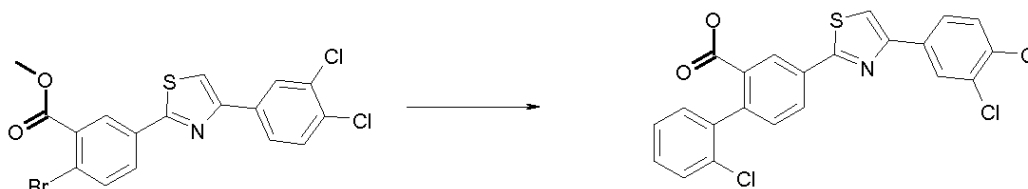
Ácido 2',3'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2,3-diclorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 76 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2',3'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (19 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (br s, 1 H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 153

Ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico



Utilizando las condiciones del Procedimiento General B para el acoplamiento e hidrólisis de Suzuki en el modo paralelo, se hizo reaccionar 2-bromo-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoato de metilo (que se puede preparar como se ha descrito para el intermediario 6; 89 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-clorofenilborónico (disponible de Combi-Blocks Inc.; 63 mg, 0,4 mmol). El éster resultante se hidrolizó y el ácido se purificó para proporcionar el ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico (23 mg, 25%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,33-7,56 (m, 5H).

Ejemplo 154

Análisis de los compuestos de la invención in vitro: Ensayo de unión de eIF4E/4G humano

El eIF4E humano (aa 28-217) con una cola de His en C-terminal (HH-eIF4E) se expresó en cuerpos de inclusión de E. coli. La proteína se solubilizó con urea 8 M y se purificó bajo condiciones desnaturalizantes utilizando columnas HisTrap HP cargadas con níquel (GE Healthcare). La proteína se replegó diluyendo a aproximadamente 0,25 mg/mL con urea 6 M, Hepes 20 mM pH 7,0, NaCl 500 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM y arginina•HCl 0,5 M y después dializando durante la noche en el mismo tampón sin la urea. La proteína se dializó adicionalmente en Hepes 20 mM pH 6,5, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM y DTT 1 mM, se filtró y después se concentró utilizando columnas Hitrap SP sepharosa FF (GE Healthcare). La proteína se dializó en Hepes 20 mM pH 7,0, NaCl 500 mM, DTT 5 mM y glicerol al 10% y se guardó a -80 °C hasta su utilización. Los compuestos de ensayo (1,6 mM stock en DMSO) se diluyeron 3 veces en serie en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyeron 4 veces en Tampón de Ensayo (fosfato sódico 50 mM, pH 6,5, KCl 50 mM, DTT 1 mM y gammaglobulina 0,5 mg/mL). Se añadieron seis microlitros por pocillo de soluciones de compuesto y 12 microlitros por pocillo de HH-eIF4E 187,5 nM en Tampón de Ensayo a

- microplacas de polipropileno de 384 pocillos (Matrix Technologies Corp.). Se añadieron doce microlitros por pocillo de péptido 4G2 marcado con biotina 187,5 nM (Ac-Lys-Gln-Tyr-Asp-Arg-Glu-Phe-Leu-Leu-Asp-Phe-Gln-Phe-Met-Pro-Lys(Aha-Bio)-NH₂ 1:2 TFA) en Tampón de Ensayo. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron seis microlitros por pocillo de Eu-estreptavidina 4,8 nM (Columbia Biosciences) y anticuerpo Alofocianina-anti His 48 nM (Columbia Biosciences) en Tampón de Ensayo (sin DTT) y las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Las señales de ensayo se monitorizaron mediante lecturas de emisión de fluorescencia a 665 nm en un lector EnVision (PerkinElmer Life y Analytical Sciences). Los valores de CI50 se calcularon utilizando el programa Condoseo (Genedata AG).
- 10 Los resultados de los análisis in vitro de la actividad de los compuestos de la presente invención como antagonistas de eIF4E se muestran en la siguiente Tabla:

Ejempl o	Nombre	CI ₅₀ (uM)
1	ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	19
2	ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	2,6
3	ácido 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	9,9
4	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2
5	ácido 2'-nitro-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	23
6	ácido 2'-nitro-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	8,3
7	ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	2,4
8	ácido 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	2,5
9	ácido 4-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	5,9
10	ácido 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	3,5
11	ácido 4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	12
12	ácido 4-[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	2,9
13	ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	5,2
14	ácido 5'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	1,3
15	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	2,8
16	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	0,5
17	ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	3,1
18	ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	5
19	ácido 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	13
20	ácido 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	>80
21	ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	14
22	ácido 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	11
23	ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	20
24	ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	2,6
25	ácido 4-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	4,4
26	ácido 4-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	3
27	ácido 4-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	4
28	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	3,2
29	ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	19
30	ácido 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	14
31	ácido 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	18
32	ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	8,3
33	ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	>80
34	ácido 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	33
35	ácido 4-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	28
36	ácido 4-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	30
37	ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	>80
38	ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	>80
39	ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	>80
40	ácido 4-[4-(2,4-dimetil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico	4,2
41	ácido 2'-nitro-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	13
42	ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	18
43	ácido 2'-nitro-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	26
44	ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico	12
45	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-nitro-bifenil-2-carboxílico	4,1
46	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-nitro-bifenil-2-carboxílico	3,8
47	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80
48	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80
49	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80

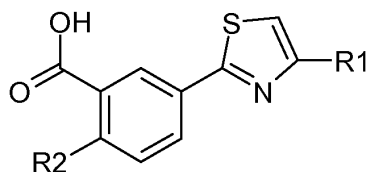
Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ (uM)
50	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	7,8
51	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80
52	ácido 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	10
53	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico	>80
54	ácido 4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	21
55	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico	15
56	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-2-carboxílico	15
57	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico	4,3
58	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80
59	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	>80
60	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	8,9
61	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	5,5
62	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	7,7
63	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	5,7
64	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	2
65	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	1,3
66	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	9,6
67	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fenetilcarbamoil-bifenil-2-carboxílico	2,9
68	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	11
69	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	7,1
70	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	1,7
71	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	3,2
72	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	1,5
73	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	2,1
74	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	2,5
75	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico	3,1
76	ácido 4'-Benzilcarbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	2,3
77	ácido 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	1,3
78	ácido 4'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico	1,9
79	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico	5,4
80	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico	0,97
81	ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	15
82	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-benzoico	3,6
83	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzoico	14
84	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-benzoico	1,2
85	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzoico	9,7
86	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzoico	15
87	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	1,3
88	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometoxi-bifenil-2-carboxílico	0,6
89	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-etoxi-bifenil-2-carboxílico	2
90	ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico	1,8
91	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico	5
92	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico	4,8
93	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metoxi-bifenil-2-carboxílico	3
94	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico	1,5
95	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico	3,4
96	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-benzoico	11
97	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-pirimidin-5-il-benzoico	16
98	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzoico	4
99	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(3-metil-piridin-4-il)-benzoico	12
100	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzoico	3
101	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-3-il-benzoico	20
102	ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	5,4
103	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-4-il-benzoico	8,5
104	ácido 2-(6-ciano-piridin-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	12
105	ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico	1,3
106	ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	7,6
107	ácido 3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	3,2

ES 2 555 286 T3

Ejemplo	Nombre	Cl ₅₀ (uM)
108	ácido 2'-cloro-5'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	3,5
109	ácido 5'-carbamoil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	3,7
110	ácido 5'-cloro-2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,7
111	ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	30
112	ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	30
114	ácido 3'-cloro-4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,7
115	ácido 4'-cloro-3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,9
116	ácido 3'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	7,7
117	ácido 2'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	7,7
118	ácido 5'-acetil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,5
119	ácido 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	9,6
120	ácido 4'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	3,8
121	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2,4'-dicarboxílico	6,1
122	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-5'-metil-bifenil-2-carboxílico	5,1
123	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-bifenil-2-carboxílico	5,5
124	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	0,8
125	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-bis-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	3
126	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2,8
127	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	1,6
128	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	1,1
129	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	2,6
130	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	11
131	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',5'-difluoro-bifenil-2-carboxílico	1,8
132	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-difluoro-bifenil-2-carboxílico	5,6
133	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3',5'-trifluoro-bifenil-2-carboxílico	1,6
134	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	1,4
135	ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	55
136	ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	11
137	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico	3,6
138	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico	1,9
139	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-3'-metilbifenil-2-carboxílico	1,6
140	ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-3'-metilbifenil-2-carboxílico	0,7
141	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico	5,9
142	ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzoico	4,2
143	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metil-bifenil-2-carboxílico	11
144	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metil-bifenil-2-carboxílico	1,1
145	ácido 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	2,2
146	ácido 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico	1,7
147	ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,7
148	ácido 2',5'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,7
149	ácido 2',3',5'-tricloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	>80
150	ácido 2',4'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	1,4
151	ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	5,9
152	ácido 2',3'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	2,1
153	ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico	2,2

REIVINDICACIONES

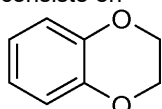
1. Los compuestos de fórmula I:



Fórmula I

5

en el que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



10 bromotienilo, tienilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -S(O)₂-metilo y ciano;

en el que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

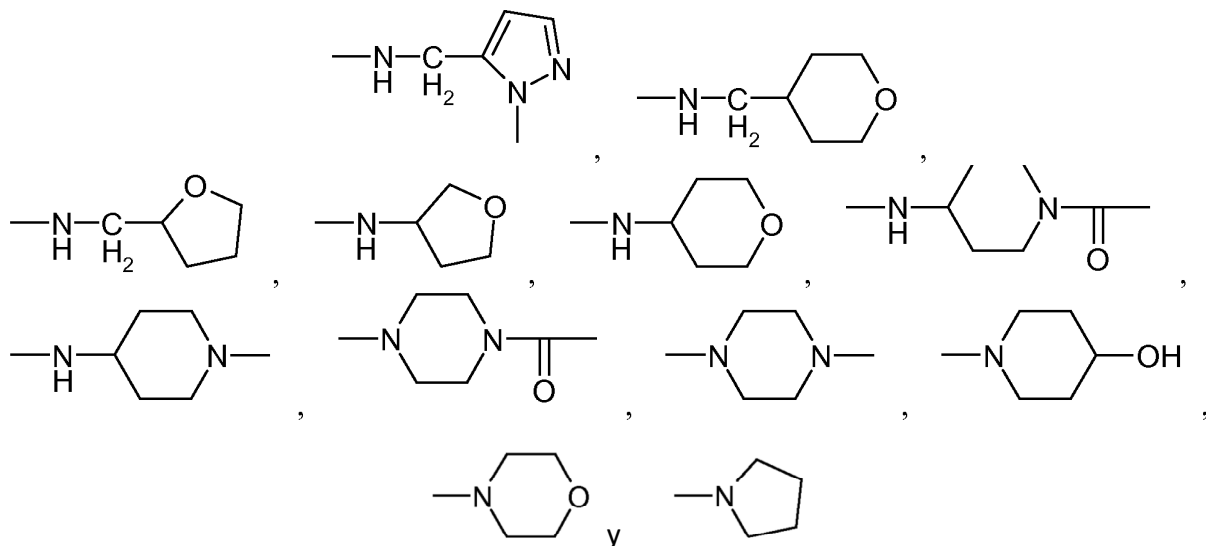
15 tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;

piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano;

20 pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxilo y isopropilo; y

fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxilo, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH,

25 -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en



30

y -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH₃)-fenilo y

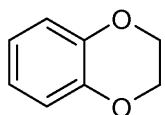
-(CH₂)_n-X4, en el que n es 1, 2 o 3 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -N(metil)₂,

35 -N(etil)₂, piridilo, tienilo, morfolinilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo, y las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,

40

en los que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



5 bromotienilo, tienilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -S(O)₂-metilo y ciano;

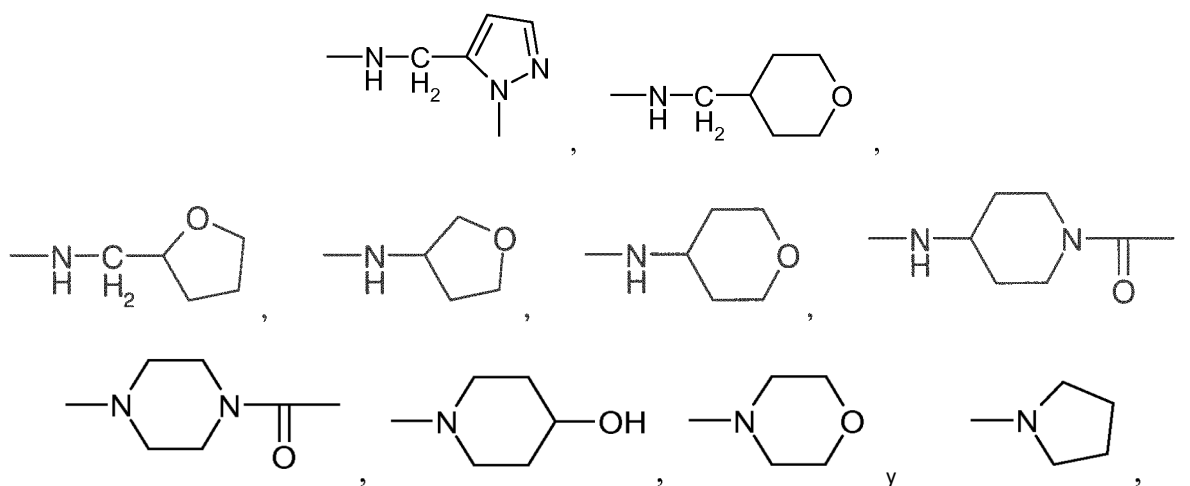
en los que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

10 tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;

piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano;

pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxilo y isopropilo; y

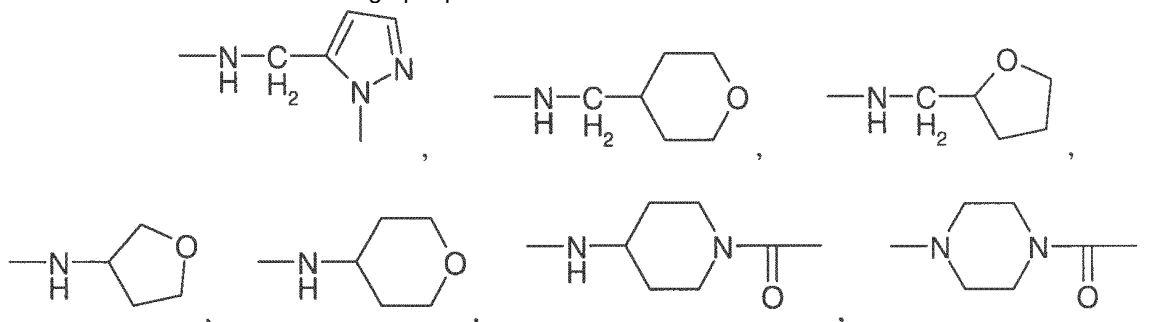
15 fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxilo, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en

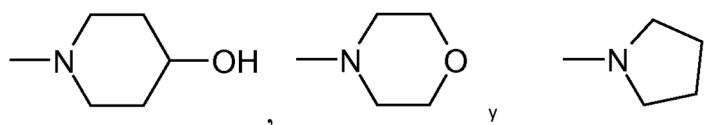


20 y
 25 -NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH3)-fenilo y
 -(CH2)_n-X4, en el que n es 1 o 2 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo, tienilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometil;
 30 y las sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

3. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y ciano.

35 4. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R2 es fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, ciano, hidroxilo, acetilo, C(O)NH₂, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)H, cloro, flúor, trifluorometilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)-X1, en el que X1 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en

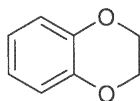




y

-NH-X2, en el que X2 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en -CH(CH3)-fenilo y -(CH2)_n-X4, en el que n es 1 o 2 y X4 es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo, tienilo y fenilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y trifluorometilo.

5. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



10 bromotienilo, tienilo y piridilo.

6. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

15 tienilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, acetilo y cloro;

piridilo opcionalmente sustituido por uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo que consiste en amido, metoxi, metilo, flúor, cloro y ciano; y

20 pirimidinilo opcionalmente sustituido por un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en etoxi, metoxi, hidroxilo e isopropilo.

7. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que R2 es nitrofenilo.

8. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que R1 es diclorofenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

ácido 4-[4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,

30 ácido 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,

35 ácido 4-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(2-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

40 ácido 4-[4-(2-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

45 ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

50 ácido 4-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

55 ácido 2'-nitro-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 2'-nitro-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-bifenil-2-carboxílico,

ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico,

ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2,4'-dicarboxílico,

- ácido 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 5 ácido 4-[4-(2,4-dimetil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,5-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 10 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-nitro-bifenil-2-carboxílico,
 15 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dietilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 20 ácido 4'-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 25 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 30 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-furan-3-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 35 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fenetilcarbamoil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-metil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 40 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-Benzilcarbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 45 ácido 2-(2-carbamoil-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-(1-fenil-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-carbamoil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 50 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzoico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 55 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-etoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 60 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-isopropil-pirimidin-5-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-pirimidin-5-il-benzoico,
 65 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(3-metil-piridin-4-il)-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzoico,

ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-3-il-benzoico,
 ácido 2-(5-cloro-piridin-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-piridin-4-il-benzoico,
 5 ácido 2-(6-ciano-piridin-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-5'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 10 ácido 5'-carbamoil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-cloro-2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-cloro-3'-ciano-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 15 ácido 3'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 5'-acetil-2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2-(2-acetil-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-acetil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 20 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-5'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-formil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-bis-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 25 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',5'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 30 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',4'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3',5'-trifluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 35 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-6'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 6'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 40 ácido 5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzoico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-4'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-5'-metil-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2-(2-cloro-tiofen-3-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 45 ácido 2-(3-cloro-tiofen-2-il)-5-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico,
 ácido 4'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',5'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',3',5'-tricloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',4'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 50 ácido 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2',3'-dicloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 2'-cloro-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico,
 ácido 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico y
 ácido 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-2'-nitro-bifenil-2-carboxílico,

55 o sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su utilización como sustancia activa a nivel terapéutico.

60 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un transportador terapéuticamente inerte.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su utilización en el tratamiento o profilaxis del cáncer en un humano.

65 13. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del cáncer en un humano.