

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 752**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 285/135 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 11192134 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2428507**

54 Título: **Ligandos de receptores cannabinoides**

30 Prioridad:

16.09.2008 US 97378 P
09.07.2009 US 224200 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2016

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 556 752 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

La presente solicitud se refiere a compuestos que son ligandos de receptores cannabinoides, composiciones que comprenden tales compuestos, y tales compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento de afecciones y trastornos.

10 El (-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el principal constituyente psicoactivo de la marihuana, ejerce una amplia gama de efectos a través de sus interacciones con dos subtipos de receptores cannabinoides (CB), CB₁ y CB₂. Los receptores CB₁ son expresados sumamente en el sistema nervioso central y en menor grado en la periferia en una variedad de tejidos de los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales. Por el contrario, los receptores CB₂ se expresan más abundantemente en múltiples órganos linfoides y células del sistema inmunitario, incluyendo el bazo, el timo, las amígdalas, la médula ósea, el páncreas y las células cebadas.

Los efectos psicotrópicos causadas por Δ^9 -THC y otros agonistas de CB no selectivos están mediados por los receptores CB₁. Estos efectos mediados por los receptores CB₁, tales como euforia, sedación, hipotermia, catalepsia, y ansiedad, han limitado el desarrollo y la utilidad clínica de los agonistas de CB no selectivos. Estudios recientes han demostrado que los moduladores de CB₂ son analgésicos en modelos preclínicos de dolor nociceptivo y neuropático sin causar los efectos secundarios adversos asociados con la activación del receptor CB₁. Por lo tanto, los compuestos que se dirigen selectivamente a los receptores CB₂ son un enfoque atractivo para el desarrollo de nuevos analgésicos.

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

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

50 La gestión del espectro de etiologías del dolor sigue siendo un importante problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias de mejora para gestionar eficazmente el dolor. Las terapias o fármacos disponibles en la actualidad no tratan eficazmente todos los tipos de estados de dolor nociceptivo y neuropático. Los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB₂ novedosos que tienen utilidad en el tratamiento de dolor, incluyendo el dolor nociceptivo y neuropático.

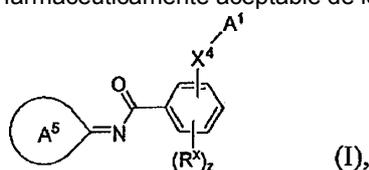
55 La ubicación de los receptores CB₂ en la superficie de las células del sistema inmunitario sugiere un papel para estos receptores en la inmunomodulación y la inflamación. Estudios recientes han demostrado que los ligandos de receptores CB₂ tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con los receptores CB₂ ofrecen una farmacoterapia única para el tratamiento de trastornos inmunitarios e inflamatorios.

60 A partir del documento EP 1820504 A1 se conocen compuestos imina que son agonistas de receptores cannabinoides para el tratamiento del dolor y de enfermedades autoinmunitarias.

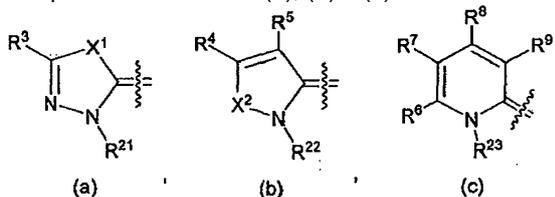
Compendio

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con ello, en la presente invención se describen compuestos de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos



- 5 X^4 es O o $N(R^{bx})$; en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, $-C(O)O(\text{alquil})$, cicloalquilo monocíclico, $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo; y
 A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$; o
 X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$;
 10 A^3 es $C(O)R^h$, $-S(O)_2R^c$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(S)N(R^h)_2$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(=NOR^h)R^h$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)C(O)OR^e$,
 $-N(R^h)S(O)_2R^c$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)S(O)_2N(R^h)_2$, $-CN$, $-OR^h$, o $-N(R^h)_2$;
 R^a y R^c son cada uno, en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o
 $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
 R^b , es cada uno, en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo
 15 monocíclico, $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo;
 R^d , en cada aparición, es cada uno independientemente alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
 R^{cx} es alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
 R^p es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
 R^q es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-N(R^b)R^c$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$; o
 20 R^p y R^q , junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de 5, 6, 7, u 8 miembros monocíclico,
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 en oxo, alquilo, haloalquilo, y halógeno;
 A^5 representa la fórmula (a), (b) o (c)



- 25 G^{1a} , en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un
 cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico; en donde G^{1d} es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-N(R^h)_2$, $-CN$, oxo, alquilo, haloalquilo,
 alcoxi, haloalcoxi, halógeno, y OH;
 R^e , en cada aparición, es independientemente alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo monocíclico, heterociclo
 30 monocíclico, o $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
 R^f , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OR^h$,
 heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
 R^h , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo monocíclico, o
 $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
 35 R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$,
 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-CO-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-$
 $C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(=N-OR^f)R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-SO_2-R^d$, $(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)N(R^b)(R^c)$, o
 $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$;
 G^{2a} en cada aparición es independientemente cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo;
 40 G^{1b} es un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, tienilo, fenilo,
 furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y heterociclo; en donde el heterociclo contiene cero o un enlace doble,
 uno o dos oxígenos, y cero o un nitrógeno como átomos anulares; dos átomos no adyacentes de dicho anillo
 heterocíclico pueden conectarse opcionalmente mediante un puente de alqueno de 2, 3, o 4 átomos de carbono,
 o conectarse opcionalmente mediante un puente de alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono; cada anillo G^{2b} se
 45 fusiona opcionalmente con un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en benzo, cicloalquilo,
 cicloalqueno, heterociclo y heteroarilo;
 G^{2a} y G^{2b} están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos en cada aparición con 1, 2, 3, 4, 5, o 6
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, $-OH$, alcoxi,
 haloalcoxi, y haloalquilo;
 50 X^1 es O o S;
 X^2 es $N(R^{10})$ en donde R^{10} es alquilo, alcoxilquilo, haloalcoxilquilo, o haloalquilo;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-NO_2$, $-CN$, halógeno, $-OR^h$, $-N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)O(R^h)$, haloalquilo, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)R^h$, o $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)O(R^h)$;

G^3 , en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo en donde cada G^3 está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alquenilo, C_2-C_4 alquinilo, halógeno, C_1-C_4 haloalquilo, $=N-CN$, $=N-OR^h$, $-CN$, oxo, $-OR^h$, $-OC(O)R^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)S(O)_2R^e$, $-N(R^h)C(O)O(R^e)$, y $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$;

R^{1a} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^{1b} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-OR^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)C(O)OR^e$, o $-N(R^h)S(O)_2R^e$;

$R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}$ y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^x en cada aparición, es cada uno independientemente C_1-C_4 alquilo, halógeno, C_1-C_4 haloalquilo o $-CN$;

$q4$, en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;

$q3$, en cada aparición, es 1, 2 o 3;

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

z es 0, 1, 2, 3, o 4; y

el cicloalquilo monocíclico y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o como parte de un sustituyente, de R^b, R^c, R^d, R^e, R^f , y R^h , están cada uno independientemente insustituidos o sustituidos en cada aparición con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo C_1-C_4 , halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 .

Otro aspecto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descrito en la presente memoria o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con el subtipo CB_2 de receptores cannabinoides (CB). Más concretamente, los métodos son útiles para tratar afecciones relacionadas con el dolor, tales como, pero no limitadas a, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor postoperatorio, o dolor ocular; trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, o para proporcionar neuroprotección.

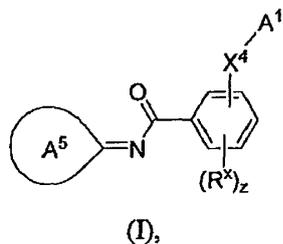
Además, en la presente memoria se proporciona el uso de compuestos presentes o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente, solos o combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en particular para el tratamiento del dolor tal como, pero no limitado a, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor ocular, o combinaciones de los mismos.

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

Estos y otros objetos de la invención se describen en los siguientes párrafos.

Descripción detallada

Se describen compuestos de fórmula (I)



en donde A^1, R^x, A^5, X^4 , y Z se definen como antes en el Compendio y más abajo en la Descripción detallada. También se describen composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos que utilizan dichos compuestos y composiciones.

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

a. Definiciones

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

El término "alquenilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquenilo C₂-C₄" significa un grupo alquenilo que contiene de 2 a 4 carbonos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alqueniлено" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueniлено incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

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

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

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₄" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquilenilo" o "alquilenilo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C₂-C₄" significa un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan, a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-pentinilo, y 1-butenilo.

El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo o un arilo bicíclico opcionalmente sustituido. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está anclado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del sistema anular bicíclico.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema anular monocíclico puentado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquilenilo que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,1,1]nonano, y biciclo[4,2,1]nonano. Los cicloalquilos tricíclicos están ilustrados por un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alquilenilo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los sistemas anulares tricíclicos incluyen

tricyclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano, (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar insustituídos o sustituidos, y están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema anular.

5 El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico tiene de cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobuteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en uno, dos o tres átomos de carbono, conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftaleno y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalqueno monocíclico y bicíclico se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares, y puede estar insustituído o sustituido.

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

El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "haloalquilo C₁-C₄", significa un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen 4,4,4-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "haloalcoxi C₁-C₄" significa un grupo haloalcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de haloalcoxi incluyen 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, y difluorometoxi.

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

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo que contiene tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos no limitantes de los heterociclos monocíclicos incluyen azetidino (incluyendo, pero no limitados a azetidino-2-ilo, azetidino-3-ilo), azepano (p. ej. azepano-2-ilo), aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano (incluyendo 1,4-dioxano-2-ilo), 1,3-dioxolano (por ejemplo, 1,3-dioxolano-4-ilo), 1,3-ditiofano, dihidrofuranilo (incluyendo, pero no limitado a, 2,5-dihidrofuran-2-ilo), 1,3-ditiano, dihidroisoxazolilo (incluyendo 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo), imidazolidino (incluyendo imidazolidino-1-ilo), isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino (p. ej., 1,3-oxazolidino-4-ilo, 1,3-oxazolidino-5-ilo), oxetano (p. ej., oxetano-3-ilo, oxetano-2-ilo), piperazino, piperidino (incluyendo, pero no limitado a, piperidino-2-ilo), pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino (incluyendo pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-3-ilo), tetrahidrofuranilo (incluyendo, pero sin limitarse a, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropirano-3-ilo), tetrahidropirano (incluyendo tetrahidro-2H-pirano-2-ilo, tetrahidro-2H-pirano-3-ilo, tetrahidro-2H-pirano-4-ilo), tetrahidrotieno (incluyendo tetrahidrotieno-3-ilo), tetrahidrotiopirano (p. ej., tetrahidro-2H-tiopirano-4-ilo), tetrahidrooxazolilo (incluyendo tetrahidrooxazol-5-ilo), tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolinosulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un sistema anular heterociclo monocíclico puentado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un puente de alqueno de 1, 2,

3, o 4 átomos de carbono, o por un puente alquilenilo de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de heterociclos bicíclicos incluyen benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotieno, azabicyclo[2,2,1]heptilo (incluyendo 2-azabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo), y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos están ilustrados por un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente de alquilenilo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o por un puente alquilenilo de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, azaadamantano (1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano), y oxaadamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos, a excepción de los representados por la variable G^{1b}. Los heterociclos representados por G^{1b} están conectados al radical de origen a través de los átomos de carbono sustituibles de los anillos solamente. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados (p. ej., 1,1-dioxidotetrahidrotieno) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

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

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

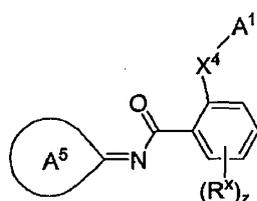
El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo =O.

b. Compuestos

Los compuestos descritos en la presente memoria tienen la fórmula (I) como se describió anteriormente.

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

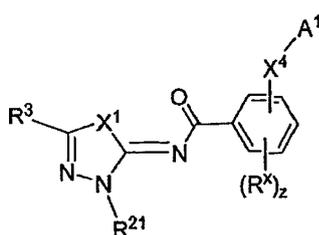
En ciertas realizaciones, el grupo -X⁴-A¹ está situado sobre el átomo de carbono adyacente al punto de anclaje al grupo carbonilo de la fórmula (I). Por lo tanto, los compuestos de fórmula (II) se contemplan pero no se limitan a los mismos



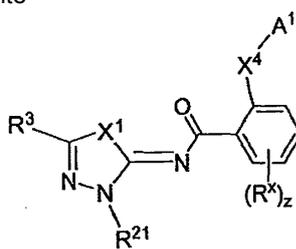
(II)

en donde A^5 , X^4 , A^1 , R^X y Z son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones del presente documento.

5 A^5 tiene los valores descritos generalmente en el Compendio. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o (II) se incluyen, pero no se limitan a los mismos en donde A^5 tiene la fórmula (a). Tales compuestos están representados por la fórmula (Ia) o (IIa) respectivamente



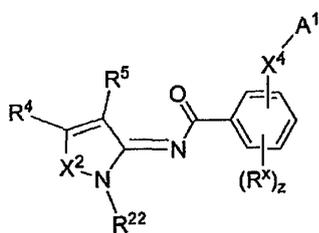
(Ia)



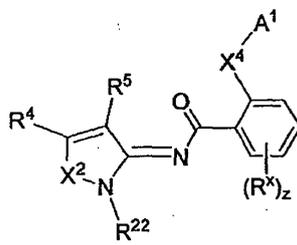
(IIa)

10 en donde R^3 , R^{21} , X^1 , X^4 , A^1 , R^X y Z son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^3 es G^3 , hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, -CN, halógeno, -OR^h, haloalquilo, -(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-O^h, o -(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)₂, en donde G^3 , R^{3a} , R^{3b} , q_6 , y R^h son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. R^h , Por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C1-C4, o haloalquilo C1-C4. G^3 , Por ejemplo, es cicloalquilo monocíclico o heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^3 es alquilo (p. ej., alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, isopropilo, terc-butilo), alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o un monocíclico (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido) que está opcionalmente sustituido como se ha descrito generalmente en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, el cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alquenoilo C2-C4, alquinilo C2-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, -CN, oxo, y -OR^h (p. ej., -OH, -O(alquilo C1-C4)). En ciertas realizaciones, R^3 es alquilo C1-C4 (tal como, pero no limitado a, isopropilo o terc-butilo) o un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, X^1 es S. En ciertas realizaciones, X^1 es O.

25 Ciertas realizaciones proporcionan compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en donde A^5 tiene la fórmula (b). Por consiguiente, los compuestos incluidos en la presente memoria, pero no limitados a los mismos, tienen la fórmula (Ib) o (IIb)



(Ib)

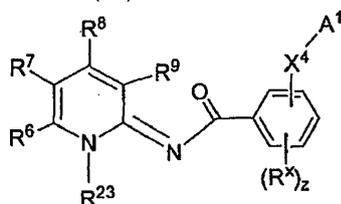


(IIb)

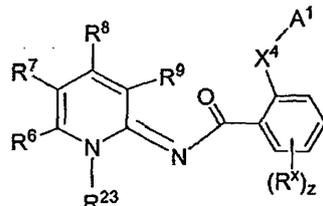
30 en donde R^4 , R^5 , R^{22} , X^2 , X^4 , A^1 , R^X y Z son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, X^2 es N(R¹⁰) en donde R^{10} es alquilo C1-C4. En ciertas realizaciones, X^2 es N(CH₃). R^4 y R^5 , son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, -CN, halógeno, -OR^h, haloalquilo, -(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-O^h, O-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)₂, en donde G^3 , R^{3a} , R^{3b} , q_6 , y R^h son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. R^h , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C1-C4, o haloalquilo C1-C4. G^3 , por ejemplo, es cicloalquilo monocíclico o heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de G^3 incluyen, pero no se limitan a alquilo C1-C4, alquenoilo C2-C4, alquinilo C2-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, -CN, oxo, y -OR^h (p. ej., -OH,

-O(alquilo C1-C4)). En otras realizaciones más, R^4 es alquilo (p. ej., alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo), alqueniilo, alquinilo, o un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido), y R^5 es hidrógeno o halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C1-C4 (tal como, pero no limitado a, isopropilo o terc-butilo) o un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido), y R^5 es hidrógeno.

Ciertas realizaciones proporcionan compuestos de fórmula (I) o (II) en donde A^5 tiene la fórmula (c). Por lo tanto, contemplados en la presente memoria, pero no limitados a los mismos están los compuestos de fórmula (Ic) o de fórmula (IIc)



(Ic)



(IIc)

en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{23} , X^4 , A^1 , R^x y Z son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, -CN, halógeno, -OR^h, haloalquilo, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$, o $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$, en donde G^3 , R^{3a} , R^{3b} , $q6$, y R^h son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. R^h , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C1-C4, o haloalquilo C1-C4. G^3 , por ejemplo, es cicloalquilo monocíclico o heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de G^3 incluyen, pero no se limitan a alquilo C1-C4, alqueniilo C2-C4, alquinilo C2-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, -CN, oxo, y -OR^h (p. ej., -OH, -O(alquilo C1-C4)). En ciertas realizaciones, uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es hidrógeno, alquilo (p. ej., alquilo C1-C4), alqueniilo, alquinilo, o un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido), y los otros son hidrógeno o halógeno. En ciertas realizaciones, uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es alquilo C1-C4 (tal como, pero no limitado a, isopropilo o terc-butilo) o un cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo opcionalmente sustituido), y los otros son hidrógeno.

R^{21} , R^{22} y R^{23} de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) son los descritos generalmente en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo), alqueniilo, alquinilo, haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4), $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$. En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (por ejemplo alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo), alqueniilo, alquinilo, haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4-fluorobutilo), $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo (p. ej., $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-CH_3$), $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$. En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} , y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo), haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4-fluorobutilo), $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$. En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo) o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$. R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , q_3 , q_4 , q_5 , G^{2a} y G^{2b} son los descritos en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo) o haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4-fluorobutilo). En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} , y R^{23} son cada uno independientemente alquilo (p. ej., alquilo C1-C6, tal como, pero no limitado a, n-butilo, isobutilo, n-propilo, n-pentilo). En otras realizaciones, R^{21} , R^{22} , y R^{23} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$ y R^{2a} , R^{2b} , q_5 , y G^{2b} son los descritos en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria. Por ejemplo, G^{2b} es un anillo monocíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueniilo, tienilo, fenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y un heterociclo monocíclico; en donde el heterociclo monocíclico contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos, y cero o un nitrógeno como átomos anulares. En ciertas realizaciones, G^{2b} es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido) o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene cero o un doble enlace, uno o dos oxígenos, y cero o un nitrógeno como átomos anulares. Los ejemplos de tales anillos heterociclos monocíclicos opcionalmente sustituidos incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo (p. ej., oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo), oxazolidinilo (incluyendo 1,3-oxazolidin-4-ilo), dihidroisoxazolilo (incluyendo 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo), tetrahydrofuranilo (incluyendo, pero no limitado a, tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo), tetrahidropiranilo (incluyendo pero no limitado a, tetrahydro-2H-piran-2-ilo, tetrahidropiran-2H-4-ilo), 1,3-dioxalanilo (p. ej., 1,3-dioxalan-4-ilo), y 1,4-dioxanilo (incluyendo 1,4-dioxan-2-ilo), cada uno de estos anillos ilustrativos está opcionalmente

sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, G^{2b} es tetrahidrofuran-2-ilo opcionalmente sustituido. Ciertos compuestos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), \underline{O} (IIc) en donde G^{2b} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, G^{2b} es fenilo opcionalmente sustituido. Cada uno de estos anillos ilustrativos de G^{2b} está insustituido o sustituido independientemente como se ha descrito en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, cada uno puede estar insustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, tal como, pero no limitado a, alquilo C1-C4 (p. ej. metilo), halógeno (p. ej. F), haloalquilo, oxo, -OH, -O(alquilo) (incluyendo, pero no limitado a -OCH₃), y -O(haloalquilo). R^{2a} y R^{2b} son, por ejemplo, hidrógeno o alquilo C1-C4 (p. ej. metilo). q_4 , por ejemplo, es 2 ó 3. q_5 , por ejemplo, es 1, 2, o 3. En ciertas realizaciones, R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente -(CH₂)- G^{2b} en donde G^{2b} es el descrito en general en el Compendio y en las realizaciones de la presente memoria.

A^1 de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) tiene los valores descritos en general en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria.

A^1 de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic) (II) (IIa), (IIb), \underline{O} (IIc) tiene los valores descritos en general en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, A^1 es $N(R^b)(R^c)$, $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$. En otras realizaciones, A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$. R^a , R^b , R^c , R^d , R^p y R^q son los descritos generalmente en el Compendio y más abajo en la presente memoria.

Una clase de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc), se refiere a aquellos en los que A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, o $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$; en donde R^a , R^b , R^c y R^d son los descritos en el compendio y en la presente memoria. R^b y R^c , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4 (p. ej. metilo). R^d , por ejemplo, es alquilo C1-C4 (p. ej. metilo, terc-butilo). R^a , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C1-C4 (incluyendo pero no limitado a, metilo, etilo, terc-butilo), haloalquilo, o G^{1d} , en donde los G^{1d} son los mostrados en el Compendio y en la presente memoria. G^{1d} , por ejemplo, es fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (incluyendo pero no limitado a, piridinilo).

En ciertas realizaciones, A^1 es $-N(R^b)(R^c)$ en donde R^b y R^c son los descritos generalmente en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, R^b es hidrógeno o alquilo (p. ej. alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, isopropilo, metilo, etilo) y R^c es alquilo (p. ej., alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo, metilo, etilo), $-(CR^{1a}R^{1b})_{q_3}-G^{1d}$ o G^{1d} en donde R^{1a} , R^{1b} , q_3 , G^{1d} son los mostrados en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a aquellos en los que G^{1d} es fenilo o heteroarilo monocíclico (incluyendo pero no limitado a, piridinilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito en el Compendio. R^{1a} y R^{1b} son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. En ciertas realizaciones, A^1 es $-N(R^b)(R^c)$ en donde R^b es hidrógeno o alquilo C1-C4 y R^c es alquilo C1-C4.

En ciertas realizaciones, A^1 es $-N=C(R^p)(R^q)$ en donde R^p y R^q son los descritos generalmente en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a aquellos en donde R^p es alquilo (p. ej., alquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, terc-butilo, isopropilo, metilo, etilo), haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, trifluorometilo), $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, o G^{1d} , y R^q es hidrógeno, alquilo (p. ej., alquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropil), haloalquilo (p. ej., haloalquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, trifluorometilo), o $-N(R^b)(R^c)$; en donde R^d , G^{1d} , R^b y R^c son los descritos en el Compendio y realizaciones en la presente memoria. R^d , por ejemplo, es alquilo (por ejemplo alquilo C1-C4 tal como, pero no limitado a, metilo, etilo). G^{1d} , por ejemplo, es fenilo, heteroarilo monocíclico (p. ej. piridinilo), o cicloalquilo monocíclico (p. ej., ciclopropilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito en el Compendio. R^b y R^c , por ejemplo, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (p. ej., alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo).

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

X^4 tiene los valores mostrados en el Compendio. X^4 es O, S, o $N(R^{bx})$. Ciertas realizaciones se refieren a aquellos en donde X^4 es O. En ciertas clases de compuestos X^4 es $N(R^{bx})$. R^{bx} tiene los valores indicados en el Compendio y en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{bx} es hidrógeno, alquilo (p. ej. metilo), o $-C(O)O$ (alquilo). En ciertas realizaciones, R^{bx} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$ en donde R^{cx} es el mostrado en el Compendio y las realizaciones en la presente memoria. Por ejemplo, ciertas clases de compuestos están dirigidos a aquellos en donde X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$ y R^{cx} es alquilo (p. ej., alquilo C1-C4, tal como, pero no limitado a, terc-butilo).

R^X y Z tienen los valores descritos en general en el Compendio y en la presente memoria. En ciertas realizaciones, z es 0, 1, o 2. Cada aparición de R^X es independientemente alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, o -CN. En ciertas realizaciones, z es 1, y R^X es haloalquilo C1-C4 (p. ej. trifluorometilo). En ciertas realizaciones, R^X es trifluorometilo, halógeno, -CN o metilo.

5 Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) con combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones concretas, más concretas y preferidas.

10 En los compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc), X^4 es O o $N(R^{bx})$, y A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$; o X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$.

15 Otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, en donde X^4 es O o $N(R^{bx})$; y A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.

20 Otros ejemplos más de un grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, en donde X^4 es O; y A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.

25 Sin embargo, otros ejemplos de un grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, en donde X^4 es $N(R^{bx})$; y A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.

30 Otros ejemplos más de un grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, en donde X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$.

35 Dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc), las variables R^{1a} , R^{1b} , R^a , R^b , R^{bx} , R^c , R^{cx} , R^d , R^p , R^q , R^3 - R^9 , R^{21} - R^{23} , X^1 , X^2 , R^X , y z tienen los significados mostrados en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria.

40 Por lo tanto, para cada grupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc), los ejemplos de un subgrupo incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O- G^{2a} , $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O- $(CR^{2c}R^{2d})_{q3}$ - G^{2a} , $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} , o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -CN.

45 Otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} , o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -CN.

50 Otros ejemplos más de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente alquilo o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} .

55 Los ejemplos adicionales de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente alquilo o haloalquilo.

60 Los ejemplos adicionales de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente alquilo.

Otros ejemplos adicionales de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ - G^{2b} .

Otros ejemplos más de un subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde R^{21} , R^{22} , R^{23} son cada uno independientemente $-(CH_2)-G^{2b}$.

55 Dentro de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, A^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^a , R^b , R^{bx} , R^c , R^{cx} , R^d , R^p , R^q , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^3 - R^9 , X^1 , X^2 , $q3$, $q4$, $q5$, G^{2a} , G^{2b} , R^X , y z tienen los valores descritos en las secciones de Compendio y en la Descripción detallada.

60 Otros ejemplos más de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria incluyen aquellos en donde A^1 es $-N(R^p)(R^c)$.

Otros ejemplos más de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria incluyen aquellos en donde A^1 es $-N(R^p)C(O)R^a$,

$-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.

Otros ejemplos más de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria incluyen aquellos en donde A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, o $N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$.

Otros ejemplos más de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic) (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria incluyen aquellos en donde A^1 es $-N=C(R^p)(R^q)$.

Dentro de cada grupo y subgrupo de compuestos de fórmula (I) (Ia), (Ib), (Ic), (II) (IIa), (IIb), o (IIc) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^p , R^q , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{bx} , R^{cx} , $q3$, $q4$, $q5$, G^{2a} , G^{2b} , R^3-R^9 , X^1 , X^2 , R^X y z tienen los significados mostrados en el Compendio y las realizaciones de la presente memoria anteriormente. Por ejemplo, en ciertos compuestos, R^{bx} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)O$ (alquilo). En ciertas realizaciones, R^{bx} , por ejemplo, es hidrógeno.

Los compuestos ilustrativos contemplados incluyen, pero no se limitan a:

2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-2-[(*ZZ*)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metil]hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]amino]carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxicarbamato de *terc*-butilo;
 2-[(*terc*-butilamino)oxil-*N*-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-2-[2-(4-fluorobenzoi)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(*ZZ*)-3-butil-5-*ten*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-3-butil-5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-2-[(*E*)-*terc*-butildiazenil]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-2-butil-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-[[{(1*E*)-1,2,2-trimetilpropiliden]amino}oxi]benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(acetilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(2*E*)-1-butil-4-*ten*-butilpiridin-2(1*H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
N-[(3*E*)-2-butil-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(2*E*)-1-butil-5-*terc*-butilpiridin-2(1*H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-5-*ten*-butil-1-metil-2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-cianobenzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-clorobenzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(ciclopropilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxil-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(*ZZ*)-5-*terc*-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(*3H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

- 2-({[1-amino-2,2-dimetilpropiliden]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-({[1-metiletiliden]amino}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 5 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-clorobenzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-({[2,2-dimetilpropanoil]amino}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 10 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dimetilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida;
- 15 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-terc-butilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(4-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-({[1-amino-2-metilpropiliden]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 amino[2-({[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxi]imino}acetato de etilo;
- 20 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[(1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida;
- 25 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[(1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden-3-amino]oxi)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-({[(1E)-1-metil-2-oxopropiliden]amino}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-2-({[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo;
- 30 2-({[amino{4-fluorofenil}metilen]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-piridin-2-ilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 35 2-2-({[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dimetilhidrazinocarboxilato de terc-butilo;
- 2-({[1-aminoetiliden]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-({[1-aminopropiliden]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 40 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(1-metiletiliden)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-({[amino(ciclopropil)metilen]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 45 2-({[azepan-2-ilidenamino]oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-isonicotinoilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 50 2-2-({[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de metilo;
- N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[(1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida;
- 55 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-({[amino(piridin-2-il)metilen]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 60 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-isonicotinilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;

2-[2-(((Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxamida;

2-(2-benzilhidrazino)-N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

2-([amino(piridin-4-il)metilen]amino)oxi)-N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

2-([amino(piridin-3-il)metilen]amino)oxi)-N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;

(2E)-1-[2-(((Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo; y

N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2E)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

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

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

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

c. Datos biológicos

40 (i) Métodos *in vitro*:

Análisis de unión de radioligandos a CB₁ y CB₂:

45 Los análisis de unión de radioligandos a CB₁ y CB₂ descritos en la presente memoria se utilizan para determinar la selectividad de los compuestos de la presente solicitud para su unión a receptores CB₂ con respecto a CB₁.

Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB₂ humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000Xg durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM y sacarosa al 10%) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 5 µg/pocillo para CB₂ humano) a los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [³H]CP-55940 (120 Ci/mmoles, un agonista no selectivo de CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 90 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µL/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [³H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones (0,01 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

Se cultivaron células HEK293 que expresaban establemente receptores CB₂ de rata hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogeneizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM) utilizando un Polytron con impulsos de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido de centrifugación a 45.000X g durante 20 minutos. El sedimento de membrana final se volvió a homogeneizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM, y EDTA 1 mM y 10% de sacarosa) y se congeló a -78°C hasta su uso. Se iniciaron las reacciones de unión por saturación mediante la adición de preparación de membrana (concentración de proteína de 20 µg/pocillo para CB₂ de rata) en los pocillos de una placa de pocillo profundo que contenía [³H]CP-55940 (120 Ci/mmoles, un agonista no selectivo CB asequible comercialmente de Tocris) en tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, y BSA libre de ácido graso de 0,5 mg/mL, pH 7,4). Después de 45 min de incubación a 30°C, la reacción de unión se terminó mediante la adición de 300 µl/pocillo de tampón de análisis frío seguido de filtración rápida a vacío a través de placas de filtro GF/C UniFilter-96 (empapadas previamente en BSA de 1 mg/mL durante 2 horas). La actividad unida se contó en un TopCount utilizando Microscint-20. Los experimentos de saturación se llevaron a cabo con doce concentraciones de [³H]CP-55940 que oscilaban de 0,01 a 8 nM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [³H]CP-55940 0,5 nM y cinco concentraciones ligandos de desplazamiento seleccionadas del intervalo de 0,01 nM a 10 µM. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica.

Los compuestos sometidos a ensayo con el análisis anterior tuvieron constantes de disociación en equilibrio (K_i) de menos de aproximadamente 1000 nM, por ejemplo, menos de aproximadamente 400 nM, o menos de aproximadamente 200 nM, o menos de aproximadamente 100 nM.

Se adquirieron membranas con CB₁ humanos de HEK293 de Perkin Elmer. La unión se inició mediante la adición de las membranas (8-12 µg por pocillo) a los pocillos (placa DeepWell de 96 pocillos Scienceware, VWR, West Chester, PA) que contenían [³H]CP-55940 (120 Ci/mmoles, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de análisis (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, y 0,5 mg/mL BSA libre de ácido graso, pH 7,4) para llevar el volumen total a 250 µL. Después de la incubación (30°C durante 90 minutos), la unión se terminó mediante la adición de 300 µl por pocillo de tampón de análisis frío y filtración rápida a vacío (FilterMate Cell Harvester, Perkin Elmer, Boston, MA) a través de una placa de filtro GF/C UniFilter-96 (Perkin Elmer, Boston, MA) (empapada previamente en PEI al 0,3% para al menos 3 horas), seguido de cinco lavados con tampón de ensayo frío. La actividad unida se contó en el TopCount utilizando Microscint-20 (ambos de Perkin Elmer, Boston, MA). Los experimentos de competición se llevaron a cabo con [³H]CP-55940 1 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10 µM) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55940 10 µM sin marcar (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para evaluar la unión no específica. Los compuestos sometidos a ensayo exhibieron una afinidad de unión aproximadamente 10x-1000x más débil para los receptores CB₁ que para CB₂. Estos resultados muestran que los compuestos sometidos a ensayo se unen preferiblemente a los receptores CB₂, por lo tanto son ligandos selectivos para el receptor CB₂.

Análisis funcionales de ciclasa de CB₂ y CB₁:

Los análisis funcionales de ciclasa se realizaron utilizando el kit de ensayo de HitHunter cAMP™ de DiscoverX (Fremont, CA) de acuerdo con el protocolo del proveedor. Brevemente, las células HEK que expresan los receptores CB₂ o CB₁ (de rata o humanos) se desprendieron utilizando tampón de disociación celular (Invitrogen, Carlsbad, CA), se dispersaron y se colocaron en suspensión a 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos antes del análisis. Las suspensiones celulares se incubaron a 37°C durante 20 min con concentraciones variables de ligandos de ensayo y control positivo de CP 55940 10 µM en presencia de una concentración fija de forskolina (18 µM para CB₂ de rata y 37 µM para CB₁ de rata) en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) con un suplemento de albúmina de suero bovino (concentración final 0,01%). Las reacciones se terminaron mediante la adición de tampón de lisis y la luminiscencia se detectó siguiendo el procedimiento de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los de CE₅₀ valores se calcularon utilizando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidea de Prism (GraphPad). Los compuestos sometidos a ensayo son más potentes en la activación de los receptores CB₂ frente a CB₁ en los análisis de ciclasa descritos (Tabla 1).

Los compuestos de los Ejemplos 34, 35 y 141-206 son compuestos de acuerdo con la invención. Los otros ejemplos son ejemplos comparativos.

Tabla 1

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclasa CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclasa rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
1	51	23	1,10	5510
2	> 1000	195	0,77	11200
5	10	5,5	0,22	7690
6	203	78	7,5	11200

ES 2 556 752 T3

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclaza CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclaza rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
7	2,5	2,5	2,9	1060
8	13	4,3	0,59	6340
12	99	46	0,79	> 27000
15	193	203	1,4	> 27000
16	40	23	0,47	> 27000
17	25	36	0,70	> 27000
18	37	22	1,8	> 27000
19	> 1000	323		
20	35	11	0,57	6850
21	0,9	0,6	0,19	901
22	> 1000	424		
23	4,7	2,8	0,37	3420
24	16	20	0,28	9200
25	31	20	0,30	531
26	> 1000	343		
27	23	9,4	0,20	3370
28	44	15	0,91	8090
29	14	11	3,7	1680
30	28	23	2,5	> 27000
31	239	63		
32	88	75	0,60	3870
33	23	20	0,09	5380
34	11	1,9	0,43	> 27000
35	185	20		
36	74	108	2,7	8410
37	57	16	0,45	8589
38	> 1000	26		
39	62	46	0,63	2620
40	126	73	3,3	> 27000
41	96	21	1000,0	> 27000
42	20	11	0,34	6100
43	220	56	2,4	> 27000
44	> 1000	408		
45	19	7,8	0,47	4940
47	70	89	5,6	> 27000
48	251	53		
49	13	2,7	0,12	4190
50	21	8,5	0,12	1180
51	80	15	0,46	> 27000

ES 2 556 752 T3

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclase CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclase rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
52	10	19	0,93	> 27000
53	15	2,8	2,7	1970
54	192	71		
55	> 1000	458		
56	66	28	0,93	2780
57	11	1,9	1,4	7530
58	3,9	5,1	0,70	> 27000
59	294	69		
60	92	42	0,26	> 27000
61	> 1000	433		
62	82	21	0,28	> 27000
63	301	139	2,5	> 27000
64	328	114		
65	> 1000	> 1000		
67	> 1000	70		
68	77	13	0,20	> 27000
69	10	19	0,93	> 27000
69	14	5,0	0,16	1480
70	27	4,4	0,47	> 27000
71	38	8,5		4280
73	291	230		
74	188	96	0,42	3350
75	42	44	0,19	1360
76	176	243		2030
77	96	73	0,10	2560
78	15	18	1,9	8880
79	> 1000	128		
80	126	75		
81	44	25	0,50	3360
82	5,4	2,6		
83	> 1000	305		
84	1,8	15		
85	20	2,5		
86	8,3	4,3	0,23	4020
87	18	7,6	0,25	3110
88	14	3,5	0,45	702
89	19	7,6	0,61	2320
90	41	11	1,8	> 27000
91	38	18		> 27000

ES 2 556 752 T3

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclase CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclase rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
92	73	47		
93	3,6	3,9		
94	3,9	5,0		
95	> 1000	331		
96	9,4	6,1		
97	31,6	13,0		
98	4,6	6,6		
99	9,2	4,4		
100	1,7	1,3		
101	1,0	2,8		
103	3,8	1,7		
104	> 1000	317		
105	> 1000	406		
106	6,6	8,7		
107	2,4	2,9		
108	> 1000	288		
109	1,3	1,2		
110	3,5	16		
111	1,8	1,0		
112	6,7	1,9		
113	54	28		> 27000
114	129	35		
115	81	17		> 27000
116	> 1000	199		
117	83	69		
120	116	61		> 27000
121	13	7,7		4710
122	91	27		
124	185	43		> 27000
125	211	86		
127	47	12	1,78	> 27000
128	15	4,9		
130	5	2,9		
132	127	51		
133	13	15		
134	22	40		
135	23	5,5		
136	44	16		
137	55	26		

ES 2 556 752 T3

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclasa CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclasa rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
138	16	19		
140	136	11		
141	0,32	2,3	1,12	273
142	24	9,4		> 27000
144	0,6	0,8	0,22	415
145	16	2,5		
146	54	14		
147	1,7	0,7		
148	6,2	15		
149	77	5,5		
150	216	283		
151	4,3	1,2	0,13	938
152	29	31		
153	10	3,2	0,24	> 27000
154	1,0	1,0	15	58
155	27	14		
156	68	10		
157	128	9,4		
158	39	3,6		
159	16	5,2		
160	88	5,9		
161	209	11		
162	8,5	0,6		
163	16	3,0		
164	1,8	0,3	0,28	1020
165	2,8	0,8	0,93	925
166	65	43	3,14	6960
167	12	5,2		
168	52	21		
169	0,6	0,6		
170	127	6,3		
171	21	4,9		
172	52	60	28	> 27000
174	6,2	1,1		
175	5,3	2,9		
176	6,1	1,7		
177	15	7,3		
178	> 1000	40		
179	> 1000	288		

ES 2 556 752 T3

Ejemplo	CB ₂ humano (K _i , nM)	CB ₂ de rata (K _i , mM)	ciclase CB ₂ de rata (CE ₅₀ , nM)	ciclase rCB ₁ (CE ₅₀ , nM)
180	18	11		
181	1,0	1,7		
182	21	7,0		
183	32	5,6		
184	279	35		
185	16	3,6		
186	5,1	2,7		
187	247	120		
188	2,5	0,9		
189	16	4,9		
190	1,7	3,2		
191	0,8	0,9		
192	0,7	0,7		
193	0,4	0,5		
194	12	40		
196	18	4,1		
197	1,1	0,7		
198	0,4	1,7		
199	2,5	2,2		
200	0,7	1,3		
201	47	5,2		
202	43	36		
203	68	33		
204	87	13		
205	44	43		

(ii) Datos farmacocinéticos:

5 Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley, con un peso de 250-400 g, de Charles Rivers Laboratories. Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en tres grupos de ratas; cada grupo contenía tres animales. A todos los grupos se les administraron dosis con una formulación en solución. El primer grupo de tres ratas recibió una dosis intravenosa, administrada bajo anestesia isoflurano. El segundo grupo recibió una dosis intraperitoneal y el tercer grupo recibió una dosis oral, administrada por sonda. Se obtuvieron muestras de sangre secuenciales de una vena de la cola de cada animal durante 8-24 horas después de la dosificación. El plasma se separó mediante centrifugación y se almacenó congelado hasta su análisis. Los compuestos se eliminan selectivamente desde el plasma utilizando extracción líquido-líquido o precipitación de proteínas seguido de HPLC de fase inversa con detección MS/MS para la cuantificación.

15 Una representación de los resultados farmacocinéticos, obtenidos de acuerdo con el protocolo farmacocinético descrito en la presente memoria anteriormente, se indica en la Tabla 2. La vida media ($t_{1/2}$) y los valores de aclaramiento de plasma se basan en la administración intravenosa (3 micromol/kg).

Tabla 2

Ejemplo	F oral (%)	aclaramiento plasmático (L/h/kg)	$t_{1/2}$ (horas)
5	37	1,1	2,1
20	27	0,8	3,9

Ejemplo	F oral (%)	aclaramiento plasmático (L/h/kg)	t _{1/2} (horas)
51	52	0,5	3,2
68	25	2,4	2,2
70	46	1,8	2,3
71	46	0,3	4,7
81	61	0,2	5,0
86	50	0,3	5,4
87	64	0,3	3,2
89	37	1,0	16
90	28	2,5	2,1
91	33	1,9	2,5
99	37	1,1	5,6
113	100	1,2	3,4
115	7	1,8	0,6
127	60	2,8	0,8

Según se ilustra en la tabla 2, la biodisponibilidad oral para la mayoría de los compuestos sometidos a ensayo es igual o mayor que aproximadamente 30%, por ejemplo, a un nivel de aproximadamente 30% a aproximadamente 80%, después de una administración oral de 10 micromoles/kg en ratas.

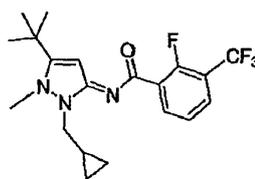
5 Se observó en ratas una vida media (t_{1/2}) igual o mayor de aproximadamente 2 horas, por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas, después de la administración intravenosa de 3 micromoles/kg.

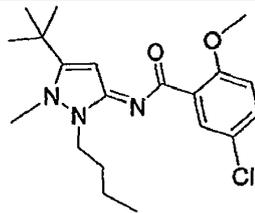
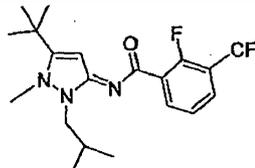
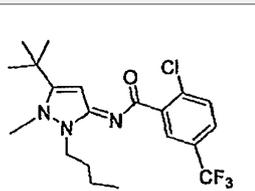
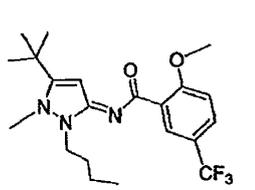
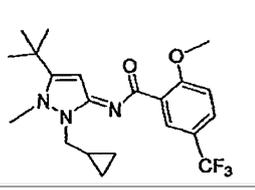
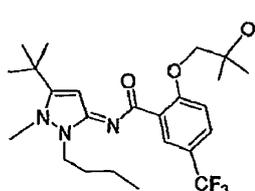
10 Mediante la administración intravenosa de 3 micromoles/kg en ratas, los compuestos sometidos a ensayo muestran aclaramiento plasmático lento de menos de o igual a aproximadamente 1 L/h/Kg, por ejemplo, a aproximadamente igual o menor que aproximadamente 0,5 L/h/Kg.

15 Tomados en conjunto, los datos presentados en las Tablas 1 y 2 demuestran que los compuestos de la descripción muestran potente actividad agonista del receptor CB₂, y pueden ser altamente biodisponibles después de la administración oral, con aclaramiento lento y una vida media intravenosa relativamente larga (t_{1/2}).

20 La Tabla 3 muestra una representación de los resultados farmacocinéticos para los compuestos A, B, C, D, E, F y G, obtenidos de acuerdo con el protocolo farmacocinético descrito (3 micromoles/kg por vía intravenosa y 10 micromol/kg mediante administración oral). La vida media (t_{1/2}) y los valores de aclaramiento de plasma se basan en la administración intravenosa (3 micromoles/kg). Los compuestos A, B, C, D, E, F y G tienen cualquiera de biodisponibilidad oral baja (<30%), aclaramiento plasmático rápido (superior a 1 L/h/kg) o una vida media intravenosa corta (menos de 2 horas).

25 Tabla 3

Ejemplo	Estructura	F oral (%)	aclaramiento plasmático (L/h/kg)	t _{1/2} (horas)
A		26	0,6	0,7

Ejemplo	Estructura	F oral (%)	aclaramiento plasmático (L/h/kg)	t _{1/2} (horas)
B		11	2,4	1,7
C		45	16	0,8
D		10	3,4	0,3
E		9	2,0	2,9
F		11	3,8	2,1
G		5	2,7	15

La comparación de los datos presentados en las Tablas 2 y 3 ilustra claramente que las propiedades farmacocinéticas se pueden mejorar cuando el grupo funcional A¹ en la fórmula (I) es distinto de halógeno, OCH₃, -CH₂C(CH₃)₂-OCH₃, y haloalquilo tal como trifluorometilo. Específicamente, los compuestos de fórmula (I) en donde A¹ es -(alquilenilo¹)-OH pueden ser altamente biodisponibles después de la administración oral, con un bajo aclaramiento y una vida media (t_{1/2}) intravenosa relativamente larga.

Datos in vivo: Animales

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

Modelo de incisión de dolor postoperatorio

Se midió un modelo de incisión en la piel del dolor postoperatorio utilizando los procedimientos descritos por

Brennan et al., 1996, en Pain, 64, 493. Todas las ratas se anestesiaron con isoflurano liberado a través de un cono nasal. Se realizó una incisión la pata trasera derecha siguiendo procedimientos de esterilización. La cara plantar de la pata trasera izquierda se colocó a través de un orificio en un apósito de plástico estéril. Se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia de la cara plantar de la pata trasera, a partir de 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies, el músculo plantar se elevó y se realizó una incisión longitudinalmente dejando el origen muscular y puntos de inserción intactos. La piel se cerró con dos puntos de sutura (naílon 5-0). Después de la cirugía, se permitió que los animales se recuperaran durante 2 horas, momento en el cual se evaluó la alodinia táctil como se ha descrito a continuación. Para evaluar los efectos anti-nociceptivos, a los animales se les administró ip vehículo o compuesto de ensayo 90 minutos después de la incisión en la piel. La alodinia táctil se evaluó 30 minutos después de la administración del compuesto.

La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como describen Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.M. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53,55. Las ratas se colocaron en una jaula de plástico individual invertida (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se aplicaron perpendicularmente desde debajo de la caja a través de aberturas en el piso de malla de alambre directamente a una zona dentro de 1-3 mm (inmediatamente adyacente) de la incisión, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con suficiente fuerza para causar una ligera curva en el filamento. Las respuestas positivas incluyen una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Un umbral de retirada del 50% se determina utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, W.J., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441). Un compuesto de ensayo mostró un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

Modelo de ligadura nervio espinal de dolor neuropático

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

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

Hipersensibilidad mecánica secundaria inducida por capsaicina:

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

La alodinia táctil se midió como se ha descrito anteriormente. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron un

cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg.

Modelo de dolor osteoartístico en la articulación de la rodilla inducido por yodoacetato de sodio

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

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

Modelo de dolor neuropático por lesión de constricción crónica

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

En los experimentos de estimulación táctil, la alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) como se describió previamente. Las ratas se colocaron en contenedores de plástico invertidos individuales (20 x 12,5 x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante 20 min. Los filamentos de von Frey con diferentes fuerzas de flexión (empezando por la más baja primero y aumentando a continuación progresivamente) se presentaron de forma perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada, y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con la fuerza suficiente para causar una ligera curva en el filamento.

Las respuestas positivas incluían una retirada brusca de la pata trasera del estímulo, o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la eliminación del estímulo. Los compuestos sometidos a ensayo en el modelo ICC de dolor neuropático mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg, por ejemplo, a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg. Un compuesto sometido a ensayo también mostró un cambio estadísticamente significativo de alodinia táctil frente a vehículo salino a menos de aproximadamente 100 μ moles/kg en el modelo CCI de dolor neuropático después de la administración diaria repetida durante 5 a 12 días, por ejemplo, a menos de aproximadamente 30 micromoles/kg en el modelo CCI del dolor neuropático después de la administración diaria repetida de 5 a 12 días.

d. Métodos de uso de los Compuestos

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

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

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

Los compuestos también son útiles en métodos para aumentar la eficacia o potencia terapéutica de los compuestos de la invención mediante la administración repetida o crónica de los compuestos o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o de sus composiciones o sus composiciones farmacéuticas, a lo largo de un período de días, semanas o meses.

Además de los datos contenidos en la presente memoria, varias líneas de evidencia apoyan la afirmación de que los receptores CB₂ juegan un papel en la analgesia. HU-308 es uno de los primeros agonistas de CB₂ altamente selectivos identificados que provoca una respuesta antinociceptiva en el modelo de dolor persistente por formalina en ratas (Hanus, L., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1999, 96, 14228-14233). El ligando cannabinoide AM-1241 selectivo de CB₂ exhibe robusta eficacia analgésica en modelos animales de dolor térmico agudo (Malan, T. P., et al., Pain, 2001, 93, 239-245; Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2005, 102(8), 3093-3098), dolor persistente (Hohmann, A. G., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 308,446-453), dolor inflamatorio (Nackley, A. G., et al., Neuroscience, 2003, 119, 747-757; Quartilho, A. et al., Anesthesiology, 2003, 99, 955-60), y dolor neuropático (Ibrahim, M. M., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 10529-10533). El agonista parcial selectivo de CB₂ GW405833, también conocido como L768242, es eficaz en modelos de roedores de dolor neuropático, incisional, e inflamatorio tanto crónico como agudo (Valenzano, K. J., et al, Neuropharmacology, 2005, 48, 658-672 y Clayton, N., et al., Pain, 2002, 96, 253-260).

Existe la posibilidad de que los moduladores de CB₂ tengan efectos economizadores de opioides. Se ha documentado una sinergia entre los efectos analgésicos de la morfina y el agonista de CB no selectivo δ^9 -THC (Cichewicz, DL, Life Sci. 2004, 74, 1317-1324). Por lo tanto, los ligandos de CB₂ tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se utilizan combinados con dosis más bajas de morfina u otros opioides, proporcionando una estrategia para la reducción de eventos opioides adversos, tales como tolerancia, estreñimiento y depresión respiratoria, sin sacrificar la eficacia analgésica.

Los receptores CB₂ están presentes en los tejidos y tipos celulares asociados con las funciones inmunitarias y el ARNm del receptor CB₂ es expresado por las células B humanas, las células asesinas naturales, los monocitos, los neutrófilos, y las células T (Galieue et al., Eur. J. Biochem., 1995, 232, 54-61). Los estudios con ratones con el gen de CB₂ desactivado han sugerido un papel para los receptores CB₂ en la modulación del sistema inmunitario (Buckley, N. E., et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 396, 141-149). Aunque el desarrollo y la diferenciación de las células inmunitarias son similares en animales con el gen desactivado y de tipo salvaje, los efectos inmunosupresores de δ⁹-THC están ausentes en los ratones con el gen del receptor CB₂ desactivado, proporcionando evidencia de la participación de los receptores CB₂ en la inmunomodulación. Como tales, los moduladores de CB₂ selectivos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, pero no limitadas a, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus generalizado, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome del intestino irritable, psoriasis, artritis psoriásica, y hepatitis; y trastornos relacionados con el sistema inmunitario incluyendo, pero no limitados a, rechazo de tejidos en trasplantes de órganos, enteropatía sensible al gluten (enfermedad Celíaca), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergias, rinitis alérgica, dermatitis, y síndrome de Sjogren.

Se considera que las células microgliales son las células inmunitarias del sistema nervioso central (CNS) donde regulan el comienzo y la progresión de las respuestas inmunitarias. La expresión del receptor CB₂ en la microglia es dependiente de estado inflamatorio, encontrándose los niveles más altos de CB₂ en la microglía cebada, en proliferación, y en migración con respecto a la microglía en reposo o totalmente activada (Carlisle, S. J., et al. Int. Immunopharmacol., 2002, 2, 69). La neuroinflamación induce muchos cambios en la morfología celular de la microglia y hay una regulación al alza de los receptores CB₂ y otros componentes del sistema endocannabinoide. La neuroinflamación se produce en diversas enfermedades neurodegenerativas, y se ha observado la inducción de receptores CB₂ microgliales (Carrier, E. J., et al, Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2005, 4, 657-665). Por lo tanto, los ligandos de CB₂ pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la neuroinflamación.

La esclerosis múltiple es una enfermedad común mediada por el sistema inmunitario del SNC en la que la capacidad de las neuronas para conducir impulsos se deteriora a través de desmielinización y daño axonal. La desmielinización se produce como consecuencia de la inflamación crónica y en última instancia conduce a una amplia gama de síntomas clínicos que fluctúan de manera impredecible y, en general empeoran con la edad. Estos incluyen espasmos musculares dolorosos, temblor, ataxia, debilidad motora, disfunción del esfínter, y dificultad para hablar (Pertwee, RG, Pharmacol. Ther., 2002, 95, 165-174). El receptor CB₂ es regulado al alza en las células microgliales activadas durante la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) (Maresz, K., et al., J. Neurochem. 2005, 95, 437-445). La activación del receptor CB₂ impide el reclutamiento de células inflamatorias tales como leucocitos al SNC (Ni, X., et al., Multiple Sclerosis, 2004, 10, 158-164) y desempeña un papel protector en la desmielinización experimental, progresiva (Arevalo-Martin, A.; et al., J. Neurosci., 2003, 23(7), 2511-2516), que son características críticas en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Por lo tanto, los moduladores del receptor CB₂ pueden proporcionar un tratamiento único para patologías desmielinizantes.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo crónico que representa la forma más común de demencia de edad avanzada. Estudios recientes han revelado que la expresión del receptor CB₂ es regulada positivamente en la microglia asociada a placa neurítica de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Benito, C, et al., J. Neurosci., 2003, 23(35), 11136-11141). *In vitro*, el tratamiento con el agonista de CB₂ JWH-133 anuló la activación microglial inducida por β-amiloide y la neurotoxicidad, efectos que pueden ser bloqueados por el antagonista de CB₂ SR144528 (Ramírez, B. G., et al., J. Neurosci. 2005, 25(8), 1904-1913). Los moduladores de CB₂ pueden poseer acciones tanto antiinflamatoria como neuroprotectora y por lo tanto tienen utilidad clínica en el tratamiento de la neuroinflamación y en la prestación de neuroprotección asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

El aumento de los niveles de expresión del receptor CB₂ epitelial se observa en el tejido humano con enfermedad inflamatoria intestinal (Wright, K., et al., Gastroenterology, 2005, 129, 437-453). La activación de los receptores CB₂ restableció el tránsito gastrointestinal normal después de inducir en ratas inflamación endotóxica (Matison, R., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142, 1247- 1254). La activación del receptor CB₂ en una línea celular epitelial colónica humana inhibió la liberación de interleuquina-8 (IL-8) inducida por TNF-α (Ihenetu, K. et al., Eur. J. Pharmacol. 2003, 458, 207- 215). Las quimioquinas liberadas por el epitelio, tales como el quimioatrayente de neutrófilos IL-8, son reguladas al alza en la enfermedad inflamatoria intestinal (Warhurst, A. C, et al., Gut, 1998, 42, 208-213). Así, la administración de moduladores de receptores CB₂ puede representar un nuevo enfoque para el tratamiento de la inflamación y los trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo pero no limitados a la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, la diarrea secretora, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

La fibrosis hepática se produce como respuesta a una lesión hepática crónica y en última instancia conduce a cirrosis, que es un importante problema de salud en todo el mundo debido a las consiguientes graves complicaciones de hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (Lotersztajn, S., et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2005, 45, 605-628). Aunque los receptores CB₂ no eran detectables en el hígado humano

normal, los receptores CB₂ se expresaron muestras de biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis. La activación de receptores CB₂ en miofibroblastos hepáticos cultivados produjo potentes efectos antifibrogénicos (Julien, B., et al., *Gastroenterology*, 2005, 128, 742-755). Además, los ratones con el gen de CB₂ desactivado desarrollaron aumento de fibrosis hepática después de la administración crónica de tetracloruro de carbono con respecto a los ratones de tipo salvaje. La administración de moduladores de receptores CB₂ puede representar un enfoque único para el tratamiento de la fibrosis hepática.

La tos es un síntoma dominante y persistente de muchas enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones virales y fibrosis pulmonar (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol*, 2003, 140, 261-268). Estudios recientes han proporcionado pruebas de la existencia de receptores CB₂ neuronales en las vías respiratorias, y han demostrado un papel para la activación del receptor CB₂ en la supresión de la tos (Patel, H. J., et al., *Brit. J. Pharmacol*, 2003, 140, 261-268 y Yoshihara, S., et al, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 170, 941-946). Los ligandos cannabinoides tanto exógenos como endógenos inhiben la activación de las fibras C a través de los receptores CB₂ y reducen las reacciones inflamatorias neurogénicas en los tejidos de las vías respiratorias (Yoshihara, S., et al, *J. Pharmacol. Sci.* 2005, 98(1), 77-82; Yoshihara, S., et al, *Allergy and Immunology*, 2005, 138, 80-87). Por lo tanto, los moduladores selectivos de CB₂ pueden tener utilidad como agentes antitusivos para el tratamiento de la inflamación pulmonar, la tos crónica, y una variedad de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, incluyendo pero no limitadas a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fibrosis pulmonar.

Hay una contribución genética sustancial a la densidad de la masa ósea y el gen del receptor CB₂ está asociado a la osteoporosis humana (Karsak, M., et al, *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(22), 3389 a 3396). Los osteoclastos y osteoblastos son en gran parte responsables de mantener la estructura y la función de la médula a través de un proceso denominado remodelación, que implica la resorción y la síntesis de hueso (Boyle, W. J., et al., *Nature*, 2003, 423, 337-342). Se ha detectado la expresión del receptor CB₂ en osteoclastos y células precursoras osteoblásticas, y la administración de un agonista de CB₂ a ratones causó un aumento dependiente de la dosis de la formación ósea (Grotenhermen, F. y Muller-Vahl, K., *Expert Opin. Pharmacoter.*, 2003, 4(12), 2367-2371). Se ha demostrado que los agonistas inversos de cannabinoides, incluyendo el agonista inverso SR144528 selectivo de CB₂, inhiben la actividad de los osteoclastos y revierten la pérdida ósea inducida por ovariectomía en ratones, que es un modelo para la osteoporosis post-menopáusica (Ralston, S. H., et al., *Nature Medicine*, 2005, 11, 774-779). Por lo tanto, los moduladores de CB₂ pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, la osteoartritis, y los trastornos óseos.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y es la principal causa de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Los receptores CB₂ se han detectado en las placas ateroscleróticas tanto humanas como de ratón. La administración de dosis bajas de THC a ratones con el gen de la apolipoproteína E desactivado redujo la progresión de las lesiones ateroscleróticas, y estos efectos fueron inhibidos por el antagonista selectivo de CB₂ SR144528 (Steffens, S., et al., *Nature*, 2005, 434, 782-786). Por lo tanto, los compuestos con actividad en el receptor CB₂ pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Los receptores CB₂ son expresados en las células malignas del sistema inmunitario y la elección como diana de los receptores CB₂ para inducir la apoptosis puede constituir un enfoque novedoso para el tratamiento de tumores malignos del sistema inmunitario. Los agonistas selectivos de CB₂ inducen la regresión de gliomas malignos (Sanchez, C, et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 5784-5789), carcinomas cutáneos (Casanova, M. L., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 43-50), y linfomas (McKallip, R. J., et al., *Blood*, 2002, 15(2), 637-634). Por lo tanto, los moduladores de CB₂ pueden tener utilidad como agentes anticancerosos contra tumores de origen inmunitario.

Se ha demostrado que la activación de receptores CB₂ protege el corazón contra los efectos deletéreos de la isquemia y la reperusión (Lepicier, P., et al, *Brit J. Pharm* 2003, 139, 805-815; Bouchard, J. F., et al, *Life Sci* 2003, 72, 1859-1870; Filippo, C. D., et al., *J. Leukoc. Biol.* 2004, 75, 453-459). Por lo tanto, los moduladores de CB₂ pueden tener utilidad para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de infarto de miocardio.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el estado y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los ingredientes activos para lograr la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la administración de las composiciones descritas en la presente memoria todos los días (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período

de días, semanas, meses o más tiempo. En particular, el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas puede necesitar tal administración repetida o crónica de las composiciones descritas en la presente memoria. Los compuestos de la invención pueden ser más eficaces después de la administración repetida o crónica de manera que las dosis terapéuticamente eficaces en la administración repetida o crónica pueden ser menores que la dosis terapéuticamente eficaz de una sola administración.

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

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

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

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

e. Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de la presente invención que pueden ser formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (p. ej. en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal o en

forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

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

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

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

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

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

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

55 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de retención de humedad tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de

los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1 y siguientes). Las sales

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

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

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

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

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

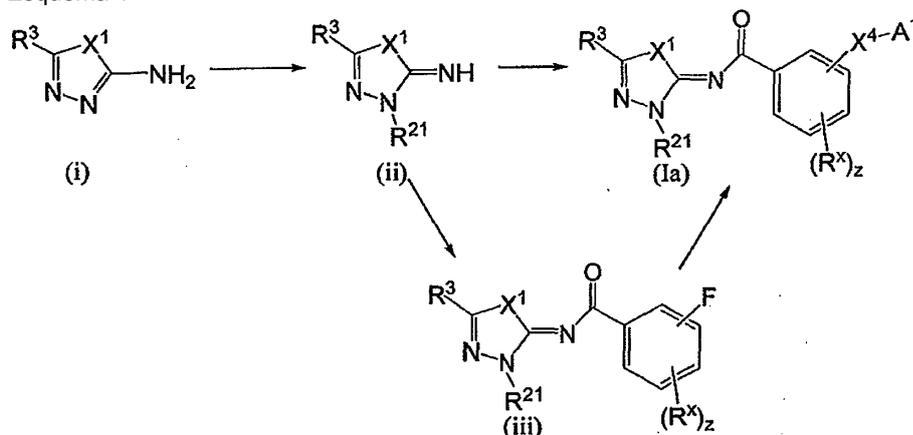
f. Síntesis general

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

Los compuestos se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención en donde los grupos X¹, X⁴, A¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, R²¹, R²², R²³, R^X y z tienen los significados como expuestos en la sección del Compendio a menos que se indique lo contrario, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1-5.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: DMA para N, N-dimetilacetamida, DMF para N, N-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, EDCI o EDC para hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil] carbodiimida, Et₂O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, Et₃N para trietilamina, HOBT para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, MeOH para metanol, n-BuLi para n-butil litio, OTs para tosilato, OMs para mesilato, y THF para tetrahidrofurano.

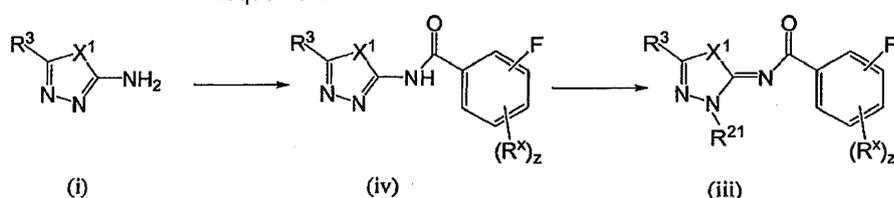
Esquema 1



Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar de acuerdo con los métodos ilustrados en el Esquema 1. Los compuestos amino de fórmula (I) se pueden hacer reaccionar primero con compuestos de fórmula $\text{R}^{21}\text{-X}^{101}$, en donde X^{101} es Cl, Br, I, OTs, OMs o, para formar el intermedio (ii). Esta reacción se puede realizar ya sea en forma pura o en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o dioxano, a aproximadamente la temperatura ambiente o hasta 150°C , y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de sodio. En ciertos casos, puede ser beneficioso llevar a cabo esta reacción en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio. El intermedio (ii) se puede convertir en los productos (Ia) o (iii) por reacción con un cloruro de ácido o ácido carboxílico apropiados. Por ejemplo, el intermedio (ii) se puede hacer reaccionar con un cloruro de ácido en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano, dimetilformamida o diclorometano a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, diisopropilamina o carbonato de potasio, y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. Alternativamente, el intermedio (ii) puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano o dimetilformamida en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BopCl), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida soportada en polímero (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), en presencia o ausencia de un agente auxiliar de acoplamiento tal como, pero no limitado a, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia o ausencia de una base tal como, pero no limitada a, N-metilmorfolina, trietilamina, o diisopropilamina. Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (Ia) por reacción con un reactivo de $\text{HX}^4\text{-A}^1$, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano o dimetilformamida a temperaturas de 0°C a 150°C . Esta reacción puede ser asistida mediante irradiación de microondas.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales indicados en el Esquema 2.

Esquema 2

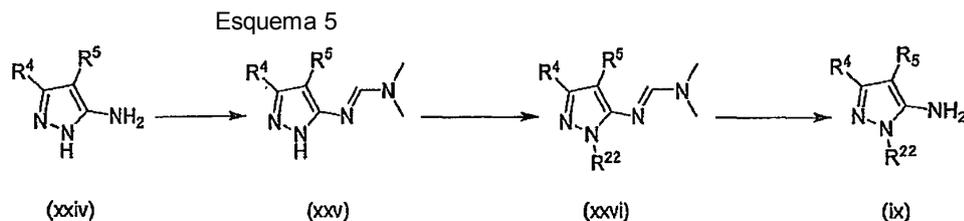


Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir a los compuestos intermedios (iv) por reacción con un cloruro de ácido o ácido carboxílico utilizando condiciones de reacción como las describas en el Esquema 1 para la conversión de (ii) en (iii). El intermedio (iv) se puede convertir en (iii) por reacción con $\text{R}^{21}\text{-X}^{101}$, en donde X^{101} es Cl, Br, I, OTs, u OMs, utilizando condiciones de reacción como las descritas en el Esquema 1 para la transformación de (i) en (ii).

De un modo similar, los compuestos de fórmula general (I) en donde A^5 representa las fórmulas (b)-(c) se pueden preparar a partir de las aminas heteroarílicas o heterocíclicas apropiadas utilizando los procedimientos generales ilustrados en el Esquema 1 o 2.

reaccionante HX^4-A^{10} en donde A^{10} es un derivado de A^1 que contiene un grupo protector adecuado anclado a un grupo funcional presente en A^1 . Para los grupos A^{10} que contienen un grupo protector, tales grupos pueden eliminarse mediante mecanismos químicos que son bien conocidos por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Después de la eliminación de cualquier grupo protector, las moléculas pueden transformarse adicionalmente en compuestos de la invención usando mecanismos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como alquilación, acilación, aminación reductora, sulfonilación, oxidación, reducción y similares.

10 Los compuestos de fórmula (IX) también se pueden preparar utilizando los métodos mostrados en el Esquema 5.



15 Los aminopirazoles (xxiv) se pueden convertir a los intermedios de amidina (xxv) mediante reflujo en dimetilacetato de dimetilformamida o mediante reflujo con un exceso de 2 a 3 veces de dimetilacetato de dimetilformamida en dioxano u otro disolvente aprótico. Los compuestos (xxv), a su vez, pueden alquilarse con reactivos $R^{22}-X^{201}$ en donde X^{201} es Cl, Br, I, OTs, OMs o bajo condiciones de transferencia de fase tal como, pero no limitadas a, llevando a cabo la reacción en una mezcla de tolueno/agua con un reactivo de transferencia de fase como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilamonio a una temperatura de 50-110°C, con carbonato de potasio como base para proporcionar los compuestos intermedios (xxvi). Los compuestos intermedios (xxvi) se pueden convertir en los intermedios (ix) mediante reacción con hidrato de hidrazina en presencia de ácido acético en un disolvente tal como, pero no limitado a, dioxano a temperaturas de aproximadamente 50-100°C. La secuencia anterior para instalar el grupo R^{22} también se puede lograr mediante el uso de un grupo trifenilmetilo (trilito) en el nitrógeno exocíclico de (xxiv) en lugar de la amidina. Las condiciones típicas para efectuar la alquilación análoga en presencia de un grupo trilito incluyen, pero no se limitan a, la reacción con un agente alquilante $R^{22}-X^{201}$ en presencia de una base tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano. El grupo trilito protector se puede eliminar usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, el tratamiento del compuesto con un ácido tal como, pero no limitado a, ácido clorhídrico.

30 Los compuestos de fórmula (Ic) se pueden preparar a partir de piridin-2-aminas utilizando métodos sintéticos que son análogos a los de los Esquemas 1 y 2. Las piridina-2-aminas de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por medio de métodos sintéticos conocidos descritos en la bibliografía química.

35 Se apreciará que los esquemas de síntesis y ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

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

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

55

llevar a cabo por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

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

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

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

20 Los siguientes ejemplos se pueden utilizar con fines ilustrativos y no deben considerarse que limitan el alcance de la invención. De los siguientes ejemplos, los Ejemplos 34, 35 y 141-206 son ejemplos de acuerdo con la invención.

g. Ejemplos

25 Ejemplo 1

N-{(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden}-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 Ejemplo 1A

1-(2-il-tetrahidrofurano)metil)hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo

35 A una mezcla de (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (Fluka, 4,0 g, 39,2 mmoles) e hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (9,1 g, 39,2 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió trifenilfosfina (14,4 g, 54,8 mmoles) seguido de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (12,6 g, 54,8 mmoles), en porciones. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano al 99%/EtOAc a hexano al 25%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 37,3 mmoles, rendimiento de 95%). EM (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 1B

dihidrocloruro de (R)-((tetrahidrofuran-2-il)metil)hidrazina

45 Una mezcla del producto del Ejemplo 1A (11,8 g, 37,3 mmoles) y HCl (4 M en dioxano, 46,6 mL, 186 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con Et₂O. El compuesto del título resultante (6,4 g, 33,8 mmoles, rendimiento de 91%) se utilizó sin purificación adicional. MS (DCI/NH₃) m/z 117 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 1C

(R)-3-terc-butil-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-5-amina

55 Una mezcla del producto del Ejemplo 1B (6,5 g, 34,4 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (4,3 g, 34,4 mmoles) en etanol (40 mL) se calentó a 85°C y se dejó agitando durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y, NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (7,8 g) que se utilizó sin purificación. MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 1D

N-{3-terc-butil-1-[(2R) tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1H-pirazol-5-il}-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 1C (7,8 g) y trietilamina (14,6 mL, 105 mmoles) en THF (60 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (5,3 mL, 35,0 mmoles) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y se diluyó con EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (11,0 g, 26,6 mmoles). MS (DCI/NH₃) m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 1E

N-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 1D (14,2 g, 34,3 mmoles) y sulfato de dimetilo (9,9 mL, 103 mmoles) en tolueno (40 mL) se calentó a 90°C y se dejó agitando durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (10 g, 23,4 mmoles, rendimiento de 68%). MS (DCI/NH₃) m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 1F

N-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Al producto del Ejemplo 1E (0,10 g, 0,23 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,053 g, 0,47 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se añadió mediante una cánula (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (Fluka, 0,023 mL, 0,23 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (3 mL) y se diluyó con EtOAc (3 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,078 mmoles, rendimiento de 34%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 1,82 - 1,96 (m, 4 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 3,66 - 3,80 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 3,99 - 4,06 (m, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 2 H), 4,25 - 4,36 (m, 2 H), 4,46 - 4,54 (m, 1 H), 6,99 - 7,04 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

2-[(2*S*)-azetidín-2-ilmetoxi]-*N*-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 2A

(2*S*)-2-[[2-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (*S*)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (disponible como se ha descrito en Abreo et al. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 817-825; 0,096 g, 0,52 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,11 g, 0,94 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación el producto del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en THF (5 mL) se añadió mediante una cánula. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,20 mmoles, rendimiento de 43%). MS (DCI/NH₃) m/z 595 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

2-[(2*S*)-azetidín-2-ilmetoxi]-*N*-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 2A (40 mg, 0,067 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,5 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 9:1:0,1)

para proporcionar la amina libre que se disolvió en EtOAc (1 mL) y se añadió EtOAc en ácido *p*-toluenosulfónico (1 eq). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido para-toluenosulfónico (14 mg, 0,02 mmoles, rendimiento de 28%). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 3 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 4,15 - 4,28 (m, 2 H), 4,33 - 4,48 (m, 2 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 495 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{25}H_{33}F_3NaO_3 \cdot 1,3C_7H_8O_3S$; Calc.: C, 57,01; H, 6,09, N, 7,80; Encontrado: C, 57,27; H, 5,81; N, 8,14.

10 Ejemplo 3

N-{(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden}-2-[(2S)-1-metilazetidín-2-il]metoxi}-5-(trifluorometil)benzamida

15 Una solución del producto del Ejemplo 2A (90 mg, 0,15 mmoles) en formaldehído (1,0 mL, 36 mmoles) y ácido fórmico (2 mL, 52 mmoles) se calentó a 100°C y se dejó agitando durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 al 100% a $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$ 9:1:0,1). La amina libre resultante se disolvió en EtOAc (1 mL) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (1 eq) en EtOAc. El sólido resultante se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido para-toluenosulfónico (65 mg, 0,095 mmoles, rendimiento de 63%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,82 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,35 - 2,43 (m, 1 H), 2,62 - 2,70 (m, 2 H), 3,67 - 3,82 (m, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 4,12 - 4,23 (m, 1 H), 4,25 - 4,37 (m, 1 H), 4,41 - 4,56 (m, 2 H), 4,76 - 4,90 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 3 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H), 8,14 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 509 (M+H) $^+$; Análisis calculado para $C_{26}H_{35}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$; Calc.: C, 58,22; H, 6,37; N, 8,23; Encontrado: C, 57,83; H, 6,00; N, 7,91.

Ejemplo 4

30 2-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-{(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden}-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 4A

35 (2R)-2-[[2-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]carbamoil-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (R)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (disponible como se ha descrito en Abreo et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 817-825; 0,32 g, 1,7 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,25 g, 2,3 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se añadió mediante una cánula el producto del Ejemplo 1E (0,24 g, 0,56 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h después se sofocó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 0,42 mmoles, rendimiento de 75%). MS (DCI/ NH_3) m/z 595 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4B

50 2-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-{(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden}-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 4A (90 mg, 0,15 mmoles) en CH_2Cl_2 se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 al 100% a $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$ 9:1:0,1). La amina libre se disolvió en EtOAc (1 mL) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (1 eq) en EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido para-toluenosulfónico (25 mg, 0,037 mmoles, 25% de rendimiento). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,24 - 1,36 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,60-1,73 (m, 1 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,55 - 2,77 (m, 2 H), 3,72 - 3,90 (m, 2 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 4,10 - 4,14 (m, 3 H), 4,17 - 4,28 (m, 1 H), 4,48 - 4,60 (m, 3 H), 4,65 - 4,78 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 495 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 5A

5 2-[2-(benciloxi)-2-metilpropoxi]-N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

10 A una solución de 2-(benciloxi)-2-metilpropan-1-ol (Matrix Scientific, 0,20 g, 1,1 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 2,1 mL, 2,1 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se añadió mediante una cánula el producto del Ejemplo 1E (0,3 g, 0,702 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g). MS (DCI/NH₃) m/z 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

20 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

25 Una solución del producto del Ejemplo 5A en etanol (7 mL) se desgasificó 3 X con un retrolavado de N₂ cada vez. Se añadió el Pd/C (0,074 g, 0,070 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo con un retrolavado de N₂ después la mezcla se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (balón, 1 atm). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h pero la reacción era incompleta y por lo tanto se le permitió continuar reaccionar durante un adicional de 96 h. La mezcla se desgasificó a continuación con un retrolavado de N₂, se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC (sistema de HPLC de la serie 7000 de Hitachi en condiciones alcalinas (gradiente de CH₃CN al 90% en tampón (NH₄HCO₃ acuoso 0,1 M, se ajustó a pH 10 con NH₄OH) a lo largo de 15 minutos en una columna Waters Xterra RP18, 5 m, 250 mm X 4,6 (1 mL/min)) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 0,42 mmoles, rendimiento 61%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,42 (s, 9 H), 1,62 - 1,91 (m, 3 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 3,66 - 3,81 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 4,17 (dt, J= 12,6, 6,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 4,54 (dd, J= 15,3, 3,0 Hz, 1 H), 6,14 - 6,30 (m, 1 H), 7,00 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,51 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, J= 2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 498 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₃ Calc.: C, 60,35; H, 6,89; N, 8,45; Encontrado: C, 60,52; H, 6,98; N, 8,38.

Ejemplo 6

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((1,1-dioxidotetrahydrotíen-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 6A

45 1,1-Dioxido de tetrahidrotiofeno-3-metanol

50 A una solución de 1,1-dióxido de ácido tetrahidrotiofeno-3-carboxílico (Enamina, 1 g, 6,1 mmoles) en THF (20 mL) a -10°C se le añadió 4-metilmorfolina (0,67 mL, 6,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 min, a continuación se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,58 mL, 6,1 mmoles). Esta mezcla se agitó a -10°C durante 15 min y después se filtró a través de Celite y el producto filtrado se añadió gota a gota mediante una jeringa a una mezcla de NaBH₄ (0,52 g, 13,7 mmoles) en agua (10 mL) a 5°C. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,22 g) que se utilizó sin purificación adicional. MS (DCI/NH₃) m/z 168 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 6B

60 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((1,1-dioxidotetrahydrotíen-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del producto del Ejemplo 6A (0,22 g, 1,5 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 2,9 mL, 2,9 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se añadió mediante una cánula el producto del Ejemplo 1E (0,42 g, 0,98 mmoles) en THF (5 mL). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,33 g, 0,59 mmoles, rendimiento de 61%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,64 - 1,92 (m, 4 H), 1,94 - 2,03 (m, 1 H), 2,12 - 2,29 (m, 1 H), 2,31 - 2,47 (m, 1 H), 2,90 - 3,07 (m, 2 H), 3,09 - 3,29 (m, 3 H), 3,67 - 3,81 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,06 - 4,24 (m, 3 H), 4,32 - 4,57 (m, 1 H), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J= 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 558 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₄F₃N₃O₅S Calc.: C, 56,00; H, 6,15; N, 7,54; Encontrado: C, 56,20; H, 6,25; N, 7,41.

Ejemplo 7

N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 7A

N-(5-*tert*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 5-*tert*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,57 g, 10 mmoles) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoílo (2,27 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂ (45 mL) a 0°C se añadió gota a gota trietilamina (1,7 mL, 12 mmoles) y la reacción se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,2 g del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B

N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2 (3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 7A (348 mg, 1 mmoles), 1-yodobutano (551 mg, 3 mmoles) y carbonato de potasio (276 mg, 2 mmoles) en tolueno (25 mL) se trató con yoduro de tetrabutilamonio (11 mg, 0,03 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (10 mg, 0,03 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (11 mg, 0,04 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos-EtOAc (2:1) para proporcionar 360 mg del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 7C

N-[(2Z)-3-butyl-5-*tert*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-5-trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 7B (121 mg, 0,3 mmoles) y (1-metilpiperidin-2-il)metanol (39 mg, 0,3 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se trató con *tert*-butóxido de potasio 1 N en THF (0,3 mL, 0,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético para ajustar la acidez a pH 5 y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió a continuación una solución saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH (9:1) para proporcionar 110 mg del compuesto del título. RMN H¹ (501 MHz, piridina-d₅) δ ppm 0,88 (t, J= 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,38 (m, 12 H), 1,49 (d, J= 12,8 Hz, 1 H), 1,59 - 1,69 (m, 3 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 2,18 - 2,25 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,69 (s, 1 H), 2,85 (d, J= 11,8 Hz, 1 H), 4,15 (dd, J= 10,0, 5,2 Hz, 1 H), 4,41 (t, 2 H), 4,50 (dd, J= 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J= 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,53 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 513 (M+H)⁺. Análisis Calculado para C₂₅H₃₅F₃N₄O₂S•0,1H₂O: C, 58,37 H, 6,90 N, 10,89. Encontrado: C, 57,10, H, 7,12 N, 10,54.

Ejemplo 8

N-[(3E)-5-*tert*-butyl-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxil-5-(trifluorometil)benzamida

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,94 mL, 1 M en THF) a (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (0,1 g, 0,98 mmoles) en 0,5 mL de THF y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en 0,5 mL de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se cargó sobre sílice y se cromatografía (SiO₂, metanol de 0% a 20% en diclorometano (NH₄OH al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 0,18 mmoles, rendimiento de 38%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 1,80 - 1,97 (m, 4 H), 1,96 - 2,11 (m, 2 H), 3,63 - 3,82 (m, 3 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H),

3,97 - 4,07 (m, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 4,25 - 4,40 (m, 2 H), 4,44 - 4,61 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 510,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₄F₃N₃O₄•0,3 H₂O: C, 60,66; H, 6,77; N, 8,16. Encontrado: C, 60,71; H, 6,71; N, 7,76.

5 Ejemplo 9

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por (S)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol (0,08 g, 0,15 mmoles, rendimiento de 33%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 - 1,51 (m, 11 H), 1,68 - 1,93 (m, 5 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 2,08 - 2,24 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 2 H), 3,65 - 3,82 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,92 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 3,94 - 4,03 (m, 2 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 4,43 - 4,56 (m, 1 H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 524,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₆F₃N₃O₄: C, 61,94; H, 6,93; N, 8,03. Encontrado: C, 62,22; H, 7,21; N, 7,77.

Ejemplo 10

- 20 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol por (S)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol y se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A - hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B - hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 240 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 0,29 mmoles, rendimiento de 49%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,72 - 2,82 (m, 1 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,69 - 3,75 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,06 (dd, J=9,5, 6,1 Hz, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 2 H), 4,36 (dd, J=15,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 523,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₇F₃N₄O₃•0,3 H₂O: C, 61,38; H, 7,18; N, 10,60. Encontrado: C, 61,44; H, 7,38; N, 10,34.

Ejemplo 11

- 35 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(1-metilazetidín-3-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 11A

- 40 3-[[2-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]carbamoil]-4-trifluorometil]fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo por (S)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. (75 mg, 0,13 mmoles, rendimiento de 54%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,92 - 3,13 (m, 1 H), 3,65 - 3,82 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 4,04 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 4,12 - 4,21 (m, 1 H), 4,23 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 4,42 4,57 (m, 1 H), 6,97 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,49 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 595,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 11B

- 55 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(1-metilazetidín-3-il)metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

- Al Ejemplo 11A (0,12 g, 0,2 mmoles) se le añadieron 3 mL de formaldehído acuoso al 37% y 6 mL de ácido fórmico al 88%. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2 N, agua, y salmuera. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A-hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,04 mmoles, rendimiento de 24%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,25 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,34 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,68 - 3,75 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,20 - 4,25 (m, 1 H), 4,26 (d, J=6,4 Hz, 2 H),

4,37 (dd, J=15,3, 6,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 509,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

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

Se añadió hidruro de sodio (56 mg, 1,4 mmoles) a (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (85 mg, 0,74 mmoles) disuelta en 0,5 mL de dimetilformamida y se agitó durante 1 minuto. Se añadió el Ejemplo 1E (0,15 g, 0,35 mmoles) en 0,2 mL de dimetilformamida y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2 N, agua y salmuera. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc; las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A - hexano:EtOAc:Et₃N (5:15:1); disolvente B - hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (4:1:24:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,23 mmoles, rendimiento de 65%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,59 - 1,79 (m, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 3,63 - 3,84 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,04 - 4,21 (m, 2 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 4,53 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 523,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₃F₃N₄O₄•0,7 H₂O: C, 58,43; H, 6,47; N, 10,48. Encontrado: C, 58,49; H, 6,63; N, 10,23.

Ejemplo 13

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2R)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 mediante la sustitución de (R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona por (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (0,07 g, 0,14 mmoles, rendimiento de 24%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,67 - 1,79 (m, 3 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 2,13 - 2,29 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 3,63 - 3,84 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 - 4,22 (m, 2 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 4,45 - 4,59 (m, 1 H), 6,97 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,68 - 7,85 (m, 1 H), 8,01 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 523,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Se añadió hidruro de sodio (0,05 g, 1,2 mmoles) a 1-(2-hidroxietil)pirrolidino-2,5-diona (0,19 g, 1,2 mmoles) en 0,3 mL de dimetilformamida y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el Ejemplo 1E (0,25 g, 0,59 mmoles) en 1,0 mL de dimetilformamida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso, agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,05 mmoles, rendimiento de 8%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 2,74 (s, 4 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,91 - 3,97 (m, 2 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 4,23 - 4,32 (m, 3 H), 4,44 - 4,54 (m, 1 H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,47 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 551,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxil-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona por (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título, (0,13 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 41%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 1,84 - 1,98 (m, 3 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 2,32 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,67 - 3,72 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,12 - 4,33 (m, 4 H), 4,46 - 4,54 (m, 1 H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,49 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 537,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₅F₃N₄O₄: C, 60,44; H, 6,57; N, 10,44. Encontrado: C, 60,28; H, 6,49; N, 10,38.

Ejemplo 16

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[[4(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol por (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y se sometió a cromatografía para proporcionar el compuesto del título. (SiO₂, Disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 300 mL). (0,13 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 41%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,35 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,64 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,70 - 3,76 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,19 - 4,28 (m, 4 H), 4,34 - 4,40 (m, 2 H), 4,58 - 4,67 (m, 2 H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,63 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 540,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₆F₃N₃O₅•0,2 H₂O: C, 59,72; H, 6,75; N, 7,74. Encontrado: C, 59,72; H, 6,82; N, 7,75.

Ejemplo 17

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol por (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y se sometió a cromatografía para proporcionar el compuesto del título. (SiO₂, Disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 300 mL). (0,13 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 40%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,36 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,79 (td, J=13,3, 7,0 Hz, 1 H), 2,10 - 2,15 (m, 2 H), 3,58 (q, J=7,2 Hz, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 2 H), 3,78 - 3,80 (m, 3 H), 4,20 - 4,29 (m, 4 H), 4,36 - 4,41 (m, 1 H), 4,46 - 4,52 (m, 1 H), 4,56 - 4,61 (m, 1 H), 7,12 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,62 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 554,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₈H₃₈F₃N₃O₅•0,4 H₂O: C, 60,02; H, 6,97; N, 7,50. Encontrado: C, 60,04; H, 7,24; N, 7,53.

Ejemplo 18

35 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[[4(S)-2,2,-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, mediante la sustitución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol por (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y se sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1); disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 41%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,35 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,54 - 1,61 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,83 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,70 - 3,75 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,20 - 4,28 (m, 4 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 4,59 (dd, J=15,1, 3,2 Hz, 1 H), 4,62 - 4,67 (m, 1 H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,63 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 554,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₆F₃N₃O₅•0,4 H₂O: C, 59,36; H, 6,78; N, 7,69. Encontrado: C, 59,38; H, 6,94; N, 7,60.

Ejemplo 19

50 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxil]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Se añadió gota a gota *t*-butóxido de potasio (1,2 mL, 1 M en THF) a una solución de (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,13 g, 1,2 mmoles) en 0,5 mL de THF preenfriado a -40°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el Ejemplo 1E (0,25 g, 0,59 mmoles) en 1,0 mL de THF, el baño refrigerante se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL), se filtró, y sometió a cromatografía (SiO₂, disolvente A- hexano:EtOAc:Et₃N (10:30:1), hexano B- disolvente: EtOAc:MeOH:Et₃N, (10:30:10:1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0,17 mmoles), rendimiento 29%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,14 (s, 9 H), 1,46 (s, 3 H), 1,54 - 1,60 (m, 2 H), 1,62 - 1,70 (m, 1 H), 1,75 - 1,82 (m, 1 H), 3,55 - 3,60 (m, 1 H), 3,69 - 3,74 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,20 - 4,25 (m, 3 H), 4,33 - 4,40 (m, 3 H), 4,59 (dd, J=15,1, 3,2 Hz, 1 H), 4,79 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,68 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 510,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₄F₃N₃O₄: C, 61,28; H, 6,73; N, 8,25. Encontrado: C,

61,24; H, 6,89; N, 8,21.

Ejemplo 20

- 5 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

10 A 3-metilbutano-1,3-diol (0,1 g, 0,98 mmoles) se le añadió *t*-butóxido de potasio (0,94 mL, 1 M en THF) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió el Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en 1,2 mL de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se añadieron 20 µl de ácido acético glacial y la mezcla resultante se filtró, se cargó sobre sílice y se sometió a cromatografía. (MeOH al 0 - 20% en diclorometano (NH₄OH al 0,1%) por encima de 900 mL) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,14 mmoles, rendimiento de 29%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,41 (s, 9 H), 1,67 - 1,92 (m, 3 H), 1,94 - 2,09 (m, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 4,23 - 4,33 (m, 3 H), 4,54 (dd, J=15,1, 2,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,53 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 512,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₄•0,2 H₂O: C, 60,56; H, 7,13; N, 8,15. Encontrado: C, 60,57; H, 7,25; N, 8,12.

Ejemplo 21

- 20 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida

25 Una mezcla del Ejemplo 1E (100 mg, 0,234 mmoles), (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (71 mg, 0,702 mmoles) y Et₃N (71 mg, 0,702 mmoles) en THF (1 mL) se calentó a 120°C en un horno de microondas (Explora, CEM) durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 7 micras) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% a lo largo de 8 minutos (tiempo de ejecución 10 minutos) a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto) para proporcionar 49 mg (41%) del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,57 - 1,76 (m, 2 H) 1,91 - 2,16 (m, 5 H) 2,26 - 2,41 (m, 1 H) 3,29 (dd, J= 12,58, 9,51 Hz, 1 H) 3,40 (dd, J= 13,20, 7,06 Hz, 1 H) 3,79 - 4,06 (m, 5 H) 4,16 (s, 3 H) 4,16 - 4,22 (m, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 5,03 - 5,14 (m, 1 H) 6,85 (d, J= 9,21 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,59 (dd, J= 8,90, 1,84 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

- 40 (E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-2-(((2R,3S)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 22A

(2R, 3S)-pentano-1,2,3,5-tetraol

- 45 Se añadieron agua (50 mL) y Ra-Ni humedecido con agua (5,03 g, 38,6 mmoles) a (3S,4R)-3,4,5-trihidroxipentanal (25,19 g, 188 mmoles) en un reactor de acero inoxidable de 300 mL. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 70°C por debajo de 56,26 kg/cm² (bibliografía 40,08 kg/cm²) de hidrógeno. La caída de presión de 18,99 kg/cm² fue compatible con la conversión completa, y el DCI-MS mostró solo iones para el producto esperado. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, el reactor se enjuagó con agua, y el producto filtrado se concentró y proporcionó 25,8 g del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 - 1,48 (m, 1 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 3,20 - 3,27 (m, 1 H) 3,33 (dd, J= 11,66, 6,14 Hz, 1 H) 3,38 - 3,59 (m, 4 H) 4,25 - 4,33 (m, 3 H) 4,40 (d, J= 5,22 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 137 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B

(2R,3S)-2-(hidroximetil)-tetrahidrofurano-3-ol

- 60 Una mezcla del producto del Ejemplo 22A (25,8 g, 190 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (710 mg, 3,73 mmoles) se calentó a reflujo y se eliminó el agua como una mezcla azeotrópica con tolueno usando un aparato de Dean-Stark. Después de 4 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con NaHCO₃ sólido (3,9 mmoles) para neutralizar el catalizador ácido seguido de la eliminación del material sólido por filtración. El producto filtrado se destiló y se recogió la fracción en el 95-98°C bajo una presión de 0,00082 kg/cm² en forma de un aceite incoloro (15,3 g, 68%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 1 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 3,69 - 3,82 (m, 2 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,57 (t, J= 5,52 Hz, 1 H) 4,82 (d, J= 3,99

Hz, 1 H).

Ejemplo 22C

5 (2R,3S)-2-((bis (4-metoxifenil) (fenil) metoxi)metil)-tetrahidrofuran-3-ol

El Ejemplo 22B (1,6 g, 13,54 mmoles) en piridina (20 mL) se trató con 4,4'-cloro (fenil)metilenbismetoxibenceno (5,05 g, 14,9 mmoles) durante 12 horas a rt. El disolvente se eliminó mediante vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 4,25 g (75%) del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (d, J= 3,99 Hz, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 3,08 (dd, J= 9,51, 6,14 Hz, 1 H) 3,25 (dd, J= 9,51, 4,60 Hz, 1 H) 3,78 (s, 6 H) 3,84 - 3,90 (m, 1 H) 3,97 (dd, J= 8,29, 5,52 Hz, 2 H) 4,26 - 4,32 (m, 1 H) 6,78 - 6,86 (m, 4 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 6 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H).

15 Ejemplo 22D

(2R,3S)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-metoxitetrahidrofuran-3-ol

El producto del Ejemplo 22C (620 mg, 1,47 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con NaH (60%) (88 mg, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió gota a gota yodometano (251 mg, 1,57 mmoles). La reacción se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con EtOAc. La orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar 574 mg (90%) del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,91 - 2,02 (m, 2 H) 3,09 (dd, J= 9,82, 5,52 Hz, 1 H) 3,15 (dd, J= 9,82, 4,91 Hz, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,78 (s, 6 H) 3,81 - 3,93 (m, 2 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 6,77 - 6,87 (m, 4 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 6 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H).

30 Ejemplo 22E

((2R,3S)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metanol

El producto del Ejemplo 22D (2,6 g, 6 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) y MeOH (10 mL) se trató con monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (570 mg, 3 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se neutralizó con un exceso de Et₃N. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, MeOH al 0-50% en acetato de etilo) para proporcionar 580 mg (73%) del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85 (t, J= 6,14 Hz, 1 H) 1,95 - 2,03 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 3,82 (dd, J= 8,29, 4,30 Hz, 1 H) 3,85 - 3,93 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H).

40 Ejemplo 22F

(E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-2-(((2R,3S)-3-metoxitetrahidrofuran-2-il)metoxil)-5-(trifluorometil)benzamida

El producto del Ejemplo 1E y el Ejemplo 22E se procesaron utilizando el método descrito en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,69 - 1,79 (m, 2 H) 1,92 (m, 4 H) 2,07 - 2,18 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 3,93 - 4,03 (m, 2 H) 4,07 - 4,13 (m, 1 H) 4,13 - 4,25 (m, 3 H) 4,30 (dd, J= 15,34, 5,52 Hz, 1 H) 4,48 (dd, J= 15,34, 3,07 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,47 (dd, J= 8,59, 2,45 Hz, 1 H) 7,89 (d, J= 2,15 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 540 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 23

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)-5-(trifluorometil)benzamida

El producto del Ejemplo 1E y (R)-tetrahidrofuran-2-il)metanamina se procesaron utilizando el método descrito en el Ejemplo 21 para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,65 - 1,80 (m, 4 H) 1,79 - 1,98 (m, 3 H) 1,98 - 2,09 (m, 2 H) 3,33 (d, J= 5,52 Hz, 2 H) 3,67 - 3,82 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,91 (dd, J= 13,50, 6,44 Hz, 1 H) 4,12 - 4,27 (m, 2 H) 4,36 (dd, J= 15,04, 5,22 Hz, 1 H) 4,55 (dd, J= 15,65, 3,07 Hz, 1 H) 6,68 (d, J= 8,59 Hz, 1 H) 6,96 - 6,98 (m, 1 H) 7,40 (dd, J= 8,90, 2,15 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 24

(E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-2-(((2R,3R)-3-

fluorotetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 24A

5 (E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-2-(((2R,3R)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

10 El producto del Ejemplo 22C (1,1 g, 2,62 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató gota a gota con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (508 mg, 3,14 mmoles) a -78°C. La reacción se dejó calentando a temperatura ambiente durante 12 hrs. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,05 - 2,27 (m, 2 H) 3,32 (dd, J= 9,21, 6,14 Hz, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 3,79 (s, 6 H) 3,84 - 3,95 (m, 2 H) 4,03 (dd, J= 15,96, 8,59 Hz, 1 H) 5,20 (d, J= 55,54 Hz, 1 H) 6,77 - 6,86 (m, 4 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 4 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H).

Ejemplo 24B

20 ((2R,3R)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metanol

El producto del Ejemplo 24A se procesó utilizando el método descrito en el Ejemplo 22E para proporcionar el compuesto del título y (S)-2,5-dihidrofuran-2-il)metanol como un subproducto que no se separó. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,02 - 2,42 (m, 2 H) 3,51 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 3 H) 4,03 - 4,15 (m, 1 H) 5,24 (d, J= 59,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 24C

30 (E)-N-(5-terc-butil-1-metil-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-2-(((2R,3R)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El producto del Ejemplo 1E y el Ejemplo 24B fueron procesados mediante el método descrito en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,08 - 2,42 (m, 3 H) 3,70 (dd, J= 14,12, 7,06 Hz, 1 H) 3,80 (dd, J= 13,50, 6,75 Hz, 1 H) 3,97 - 4,15 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 4,34 - 4,46 (m, 1 H) 4,48 - 4,60 (m, 1 H) 4,59 - 4,77 (m, 2 H) 5,13 (d, J= 21,79 Hz, 1 H) 5,35 (d, J= 54,62 Hz, 1 H) 6,89 - 6,94 (m, 1 H) 7,19 (d, J= 8,90 Hz, 1 H) 7,77 (d, J= 7,67 Hz, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 528 (M+1)⁺.

Ejemplo 25

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(2S)-2,5-dihidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un producto independiente en la formación del Ejemplo 24C. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 1,53 - 1,65 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 2,10 - 2,29 (m, 1 H) 3,64 - 3,85 (m, 2 H) 4,18 (m, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,64 - 4,71 (m, 2 H) 4,66 - 4,81 (m, 1 H) 5,22 (d, J= 15,34 Hz, 1 H) 5,29 - 5,37 (m, 1 H) 5,86 (d, J= 7,36 Hz, 1 H) 6,03 (d, J= 6,14 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,16 (d, J= 8,59 Hz, 1 H) 7,72 (d, J= 7,36 Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 508 (M+1)⁺.

Ejemplo 26

50 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-{metil[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}-5-(trifluorometil)benzamida

El producto del Ejemplo 21 (100 mg, 0,2 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con NaH (60%) (15,7 mg, 0,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió gota a gota yodometano (31 mg, 0,22 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hrs. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 micras tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%: acetato de amonio (10 mM) durante 15 min a una velocidad de flujo de 70 mL/min para proporcionar el producto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,67 - 1,97 (m, 8 H) 3,04 (s, 3 H) 3,31 (dd, J= 13,20, 6,75 Hz, 1 H) 3,45 (dd, J= 14,42, 4,30 Hz, 1 H) 3,64 - 3,85 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 4,04 - 4,21 (m, 2 H) 4,38 (dd, J= 15,34, 5,83 Hz, 1 H) 4,58 (dd, J= 15,65, 4,30 Hz, 1 H) 6,96 (d, J= 8,90 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,40 (dd, J= 8,90, 2,15 Hz, 1 H) 7,83 (d, J= 1,84 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 523 (M+1)⁺.

Ejemplo 27

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 27A

5

1-(ciclopropilmetil)hidrazina-1,2-dicarboxilato di-terc-butilo

10 A una mezcla de ciclopropilmetanol (7,15 mL), 90 mmoles), hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (6,30 g, 27,1 mmoles) y trifenilfosfina (28,5 g, 109 mmoles) en THF (100 mL) se le añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (25 g, 109 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se dejó reposar durante la noche. El sólido de color blanco (PPh₃O) precipitado se separó por filtración y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexano en gradiente de 5-25%) para proporcionar 27,5 g (96%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 27B

dihidrocloruro de (ciclopropilmetil)hidrazina

20 Una mezcla del Ejemplo 27A (27,5 g, 96 mmoles) y HCl 4 M en dioxano (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado sólido de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 15,3 g del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,22 - 0,34 (m, 2 H), 0,46 - 0,58 (m, 2 H), 0,91 - 1,06 (m, 1 H), 2,79 (d, J= 7,12 Hz, 2 H), 5,91 (s, 5 H); MS (DCI) m/z 87 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 27C

Hidrocloruro de 3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-amina

30 Una mezcla del Ejemplo 27B (13,5 g, 85 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (11,69 g, 93 mmoles) en etanol (50 mL) se calentó a reflujo a 90°C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (20 mL) al residuo. El precipitado sólido de color blanco se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar 17,5 g (90%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,42 - 0,54 (m, 4 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 4,02 (d, J= 7,12 Hz, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 6,91 (s, 2 H), 14,05 (s, 1 H); MS (DCI) m/z 294 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 27D

N-(3-terc-butil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

40 A una mezcla del Ejemplo 27C (13 g, 56,6 mmoles) y piridina (18,31 mL, 226 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 mL) se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (15,73 mL, 113 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se añadieron agua (20 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/hexano en gradiente al 10-60%) proporcionó 4,35 g (88%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,21 - 0,33 (m, 2 H), 0,38 - 0,49 (m, 2 H), 1,04 - 1,16 (m, 1 H), 1,23 (s, 9 H), 3,82 (d, J= 6,78 Hz, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 289 [M + H]⁺, 287 [M-H].

Ejemplo 27E

50 N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3(2H)iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla del Ejemplo 27D (11,6 g, 40 mmoles) y sulfato de dimetilo (20,2 g, 160 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó en un microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/Et₃N (10:1)/EtOAc en gradiente al 10-60%) para proporcionar 6,6 g (54,4%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,41 - 0,53 (m, 4 H), 1,15 - 1,27 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 3,98 (s, 3 H), 4,20 (d, J= 7,12 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 304 [M + H]⁺, 3,02 [M-H].

Ejemplo 27F

60 5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 27E (6,37 g, 21 mmoles) y NaOH acuoso 6 N (20 mL) en MeOH (100 mL) se agitó a 50°C durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para producir 3,8 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 - 0,44 (m, 2 H), 0,47 -

0,54 (m, 2 H), 1,07 - 1,20 (m, 1 H), 1,29 - 1,36 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 4,10 (d, $J = 6,74$ Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H); MS (+ DNI) m/z 208 [M + H]⁺.

Ejemplo 27G

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Al Ejemplo 27F (3,52 g, 17 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) se le añadió trietilamina (7,1 mL, 51 mmoles), a continuación, 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoílo (3,85 g, 17 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (20 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/Et₃N (10:1) en EtOAc en gradiente al 5-40%) proporcionó 6,3 g (93% de rendimiento) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,42 - 0,56 (m, 4 H), 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 1,36 - 1,45 (m, 9 H), 3,95 (s, 3 H), 4,24 (d, $J = 7,14$ Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 8,12 (dd, $J = 6,74, 2,38$ Hz, 1 H); MS (+DCI) m/z 398 [M + H]⁺.

Ejemplo 27H

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (102 mg, 1,0 mmoles) en THF (8 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (112 mg, 1,0 mmoles), a continuación, el Ejemplo 27G (199 mg, 0,501 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/Et₃N (10:1)/EtOAc gradiente al 10-60%) produjo 156 mg (65%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41 - 0,51 (m, 4 H), 1,11 - 1,25 (m, 1 H), 1,37 - 1,44 (m, 9 H), 1,65 - 1,99 (m, 4 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,98 - 4,03 (m, 2 H), 4,09 - 4,20 (m, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 7,15 (re, $J = 8,33$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 8,53, 2,58$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 480 [M + H]⁺, 478 [M-H].

Ejemplo 28

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-3-cloro-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 28A

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, mediante la sustitución de cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoílo por cloruro de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoílo para proporcionar el compuesto del título en forma de un blanco sólido. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,65 - 1,98 (m, 4 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 - 4,25 (m, 1H), 4,30 - 4,47 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,99 - 8,16 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 462 [M + H]⁺, 460 [M-H].

Ejemplo 28B

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-3-cloro-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol y el Ejemplo 28A con un rendimiento de 58,8% de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 9 H), 1,61 - 1,98 (m, 8 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 3 H), 4,31 - 4,39 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 544 [M + H]⁺, 542 [M-H].

Ejemplo 29

N-[(2*Z*)-3-butyl-5-*terc*-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-iliden]-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,177 mL, 1,5 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió NaH 60% (62 mg, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el producto del Ejemplo 7B y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se sofocó con NH₄Cl acuoso, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó

mediante el uso de un Intelliflash280 Analogix®™ (MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (190 mg). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (t, *J*= 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,49 - 1,71 (m, 3 H), 1,73 - 1,87 (m, 2 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,17 (q, *J*= 8,6 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,82 - 3,02 (m, 1 H), 3,89 - 4,17 (m, 2 H), 4,34 (t, *J*= 7,1 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J*= 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J*= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H). MS (ESI/NH₃) *m/z* 499 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₃F₃N₄O₂S: C, 57,81; H, 6,67; N, 11,24. Encontrado: C, 57,70; H, 6,71; N, 11,19.

Ejemplo 30

10 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(4-fluorobencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 30A

15 3-terc-butil-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución de dihidrocloruro de (4-fluorobencil)hidrazina (1,0 g, 4,7 mmoles, Matrix) en alcohol etílico (2 mL) se le añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (0,6 g, 4,7 mmoles, Aldrich). Después de agitar a 85°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1,3 g (99%) del compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 30B

25 N-(3-terc-butil-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 30A (0,7 g, 2,6 mmoles) en tetrahydrofurano (20 mL) se le añadieron cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,46 mL, 3,1 mmoles, Aldrich) y piridina (0,62 mL, 7,6 mmoles). Después de agitar a 60°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió y se sofocó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-25% en cloruro de metileno) para proporcionar 0,75 g (67%) del compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 30C

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(4-fluorobencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

40 El Ejemplo 30B y sulfato de dimetilo se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 1E para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 30D

45 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(4-fluorobencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El Ejemplo 30C, (S)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol (soluciones quirales de Julich) y t-butóxido de sodio se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 1,57 - 1,76 (m, 2 H), 1,75 - 1,96 (m, 2 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,97 (d, *J*= 2,1 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 7,07 - 7,39 (m, 5 H), 7,55 (dd, *J*= 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*= 2,5 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

55 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 31 A

60 1-alil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-amina

La alilhidrazina (70% en agua, Wako) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (Aldrich) se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 30A para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 180 (M+H)⁺.

Ejemplo 31B

N-(1-alil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

- 5 El Ejemplo 31A y cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 30B para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 31C

- 10 N-[(3E)-2-alil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El Ejemplo 31B y sulfato de dimetilo se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 1E para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 384 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 31D

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-prop-2-en-1-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

- 20 El Ejemplo 31C, (S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (soluciones quirales de Julich) y t-butóxido de sodio se procesaron como se ha descrito para el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 31E

- 25 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

- A una solución de la (E)-oxima de acetaldehído (28 mg, 0,47 mmoles, Aldrich) en cloroformo (6 mL) se le añadieron N-clorosuccinimida (101 mg, 0,76 mmoles, Aldrich) y piridina (5 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, el Ejemplo 31D (44 mg, 0,1 mmoles) y trietilamina (48 mg, 0,47 mmoles) se añadieron a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se sofocó con agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (SiO₂, De disolvente A al 5-100% en disolvente B en donde el disolvente A es trietilamina/MeOH/EtOAc (0,1/1/10) y el disolvente B es hexano). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 1,82 - 2,01 (m, 2 H), 2,82 - 3,10 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,73 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,93 - 4,04 (m, 2 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 4,34 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,74 - 4,88 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 9,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 523 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 32

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

45

Ejemplo 32A

(R)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)cianamida

- 50 A una mezcla agitada de bromuro de cianógeno (2,2 g, 20,8 mmoles) y Na₂CO₃ anhidro (4,2 g, 39,6 mmoles) en éter seco (30 mL) enfriada entre -20 y -10°C se le añadió (R)-(tetrahidro-furan-2-il)metilamina (Aldrich) (2,0 g, 19,8 mmoles) a lo largo de 10 minutos. La agitación se continuó durante 1,5 horas de -20 a -10°C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 2,21 g del producto del título. MS (ESI) *m/z* 127 (M+H)⁺.

- 55 Ejemplo 32B

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

- 60 Una mezcla del Ejemplo 32A (2,35 g, 18,63 mmoles), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2,52 mL, 18,63 mmoles) y carbonato de potasio (2,57 g, 18,63 mmoles) en 2-butanona (75 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 32C

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

5 Una mezcla del Ejemplo 32B (2 g, 8,92 mmoles), hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (1,37 g, 8,92 mmoles), hidrocloreuro de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,71 g, 8,92 mmoles), ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (1,86 g, 8,92 mmoles) y trietilamina (1,86 mL, 13,37 mmoles) en 30 mL de THF se calentó a 80°C durante 12 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (Hexanos:EtOAc, 0 a 50%) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 32D

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

A una solución de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (Aldrich) (0,860 mL, 7,24 mmoles) en 15 mL de THF se le añadió *terc*-butóxido de sodio (0,696 g, 7,24 mmoles). La reacción se agitó a 22°C durante 20 min. La reacción se enfrió a 5°C y se añadió una solución del Ejemplo 32C (1,5 g, 3,62 mmoles) en 5 mL de THF. La reacción se agitó a 5°C durante 2 h, a continuación a 22°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (disolvente A = CH₂Cl₂; disolvente B = NH₃ 3 N/MeOH:CH₂Cl₂ eluyendo con A:B (100:0) cambiando a A:B (0:100) a lo largo del tiempo de ejecución de aproximadamente 30 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,53 - 1,98 (m, 8 H), 1,97 - 2,15 (m, 2 H), 2,19 - 2,35 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,62 - 2,81 (m, 1 H), 3,07 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,62 (dd, *J* = 14,1, 7,6 Hz, 1 H), 3,72 - 3,94 (m, 2 H), 4,01 - 4,21 (m, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 511 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

30 *N*-[(2*Z*)-5,5-dimetil-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazolidin-2-iliden]-2-[[2(*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 33A

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

A una solución de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (5,2 g, 45,1 mmoles) en 25 mL de THF se le añadió hidruro de sodio (1,970 g, 49,3 mmoles). La reacción se agitó a 22°C durante 20 min. y se añadió 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Aldrich) (8,54 g, 45,1 mmoles) en 5 mL de THF. La reacción se agitó a 22°C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B

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

El Ejemplo 33A (11,66 g, 41 mmoles) se disolvió en etanol y se añadieron 15 mL de agua. La reacción se calentó a 40°C, a continuación, se añadió hidróxido de sodio (7,58 mL, 144 mmoles) seguido por peróxido de hidrógeno (7,09 mL, 123 mmoles), que se añadió en 4 porciones, cada porción con de una hora de diferencia. La reacción se calentó a 40°C durante 4 horas más. La reacción se controló mediante LC/MS y después de que casi todo el nitrilo se convirtió en la amida, se añadió hidróxido de sodio (6,49 mL, 123 mmoles) seguido de 10 mL de agua. La reacción se calentó a 80°C durante 12 h. Se evaporó el etanol y se añadieron 100 mL de agua. La solución se lavó (25 mL X 2) con éter. La solución acuosa se neutralizó a pH 7 con HCl 6 N y se evaporó el agua. El precipitado se suspendió en etanol (150 mL), la solución se calentó a 60°C y se filtró. La solución se concentró; se añadió tolueno y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del título; MS (ESI) *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 33C

60 (*R*)-5,5-dimetil-3-((2-il-tetrahidrofurano)metil)tiazolidin-2-imina

Una mezcla de 2,2-dimetiltirano (689 mg, 7,82 mmoles), el Ejemplo 32A (986 mg, 7,82 mmoles) y carbonato de potasio (1,08 g, 7,82 mmoles) en 2-butanona (15 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se

filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 215 (M+H)⁺.

Ejemplo 33D

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

Una mezcla del Ejemplo 33C (700 mg, 3,27 mmoles), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (500 mg, 3,27 mmoles), hidrocloreto de N1-(etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (626 mg, 3,27 mmoles), el Ejemplo 33B (991 mg, 3,27 mmoles) y trietilamina (683 μ l, 4,90 mmoles) en 16 mL de THF se calentó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (disolvente A = CH₂Cl₂; disolvente B = NH₃ 3 N/MeOH:CH₂Cl₂ eluyendo con A: B (100:0) cambiando a A:B (0:100) durante el tiempo de ejecución de aproximadamente 25 minutos) para proporcionar el compuesto del título; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 1,56 - 2,16 (m, 8 H), 2,23 - 2,37 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,71 - 2,89 (m, 1 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 3,67 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,82 - 4,30 (m, 5 H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 500 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 34

2-[(*terc*-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de N-*terc*-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de N-*terc*-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante la neutralización con una solución de bicarbonato de sodio saturado y la extracción de la base libre con éter dietílico) (1,79 g, 20 mmoles) y el Ejemplo 7B (4,1 g, 10 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (solución 1 N en THF) (15 mL, 15 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexano:éter dietílico (17:3) para proporcionar 3,5 g del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 (s, 9 H), 1,25 - 1,42 (m, 11 H), 1,72 - 1,94 (m, 2 H), 4,36 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,69 - 7,87 (m, 2 H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 473 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₃₁F₃N₄O₂S: C, 55,92 H, 6,61 N, 11,86. Encontrado: C, 55,91 H, 6,54 N, 11,84.

35 Ejemplo 35

N-[(2Z)-3-butil-5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-[(2Z)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla del isómero (Z) del Ejemplo 205A (238 mg, 1,01 mmoles) y el Ejemplo 7B (240 mg, 0,6 mmoles) en DMSO anhidro (15 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio sólido (100 mg, 0,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos-Et₂O 2:1 para proporcionar 25 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,09 - 1,27 (m, 2 H), 1,30 - 1,40 (m, 9 H), 1,54 - 1,76 (m, 5 H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,10 - 7,28 (m, 3 H), 7,84 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI)⁺ m/z 519 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 36

N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Ejemplo 36A

((5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)metanol

A una solución de (R)-hex-5-en-2-ol (5,0 g, 50 mmoles, Aldrich) en cloroformo (100 mL) se le añadieron metiltrioxo-renio(VII) (0,37 g, 1,5 mmoles, Aldrich) y peróxido de hidrógeno (5,7 g, 50 mmoles, 30% en agua, Aldrich). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se sofocó con carbonato de potasio, y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 7,7 g (75%) del compuesto del título. MS (DCI)⁺ m/z 134 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 36B

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ilden)-2-(((5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

5 El Ejemplo 1E, el Ejemplo 36A y terc-butóxido de sodio se procesaron tal como se ha descrito en el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 - 1,15 (m, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,64 - 2,09 (m, 8 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,90 - 4,06 (m, 3 H), 4,08 - 4,20 (m, 1 H), 4,21 - 4,28 (m, 1 H), 4,30 - 4,36 (m, 2 H), 6,77 - 6,82 (m, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 2,5 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

15 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((5S)-5-metiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 37A

20 ((5S)-5-metiltetrahydrofuran-2-yl-metanol

El (S)-hex-5-en-2-ol disponible comercialmente (Aldrich), metiltrioxo-renio(VII) (Aldrich) y peróxido de hidrógeno (Aldrich) se procesaron como se ha descrito en el Ejemplo 36A para proporcionar el compuesto del título MS (DCI⁺) m/z 134 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 37B

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(((5S)-5-metiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

30 El Ejemplo 1E, el Ejemplo 37A y terc-butóxido de sodio se procesaron tal como se ha descrito en el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 - 1,16 (m, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,64 - 2,10 (m, 8 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,95 - 4,05 (m, 2 H), 4,06 - 4,29 (m, 3 H), 4,28 - 4,37 (m, 2 H), 6,76 - 6,82 (m, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₇H₃₆F₃N₃O₄: C, 61,94; H, 6,93; N, 8,03; Encontrado: C, 61,56; H, 6,88; N, 7,91.

Ejemplo 38

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(piridin-2-ylmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de *t*-butóxido de potasio (0,94 mL, 1 M en THF) se le añadió a una solución de piridin-2-ylmetanol (0,11 g, 0,98 mmoles) en THF (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en THF (0,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió ácido acético glacial (50 μ l). La solución resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,1), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,1), disolvente A al 100% a gradiente de disolvente B al 75%/disolvente A por encima de 450 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 0,29 mmoles, rendimiento de 62%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,60 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,08 - 4,17 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 517,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

N-[(3E)-5-terc-butil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil]isoxazol-3(2H)-iliden]-2-(((2S)-1-metilpirrolidin-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 39A

4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metilo

A una solución de (R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanol (1,0 g, 9,8 mmoles) en CH₂Cl₂ y piridina (3 mL) a temperatura

ambiente se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,0 g, 10,3 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y después se sofocó mediante la adición de HCl acuoso al 5% (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 6,8 mmoles, rendimiento de 69%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 257 (M+H)⁺ y 274 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 39B

10 (R)-5-terc-butil-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)isoxazol-3(2H)-imina

Una mezcla de 5-terc-butylisoxazol-3-amina (1 g, 7,1 mmoles) y una solución del Ejemplo 39A (1,7 g, 6,8 mmoles) en 1,5 mL de DMF se calentó a 85°C y se dejó agitando durante 70 horas a 85°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a continuación CH₃OH al 10% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 1,2 mmoles, rendimiento de 17%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 39C

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

A una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (3,49 mL, 29,4 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (39,2 mL, 39,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (4,35 g, 19,6 mmoles, Widdowson, D. A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.*, 2003, 578 - 579) en THF (10 mL) mediante una cánula. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc y a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc/MeOH/Et₃N 9:1:0,1) proporcionó una mezcla 1:1:1 aproximada de (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo : 2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de (1-metilpirrolidin-2-il)metilo : (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de terc-butilo.

Esta mezcla se disolvió en EtOH (50 mL) y se añadió una solución de KOH acuoso al 30% (10 mL). La mezcla se calentó a 45°C y se agitó durante 2 h después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con Et₂O y las capas se separaron. La fase acuosa se aciduló a ~pH 5, se extrajo con una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂ e isopropanol, y el extracto orgánico se concentró para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento de 47% a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo). MS (DCI/NH₃) *m/z* 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 39D

45 N-[(3E)-5-terc-butil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]isoxazol-3(2H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 39C (0,33 g, 1,1 mmoles) y cloruro de tionilo (10 mL) se calentó a reflujo (90°C) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (10 mL) y después se concentró a presión reducida (3X) para proporcionar el cloruro de ácido deseado. A una solución del Ejemplo 39B (0,25 g, 1,1 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió Et₃N (0,47 mL, 3,3 mmoles), seguido del cloruro de ácido. La mezcla se calentó a 50°C y se dejó agitando durante 2 horas y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 60% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,17 g, 0,33 mmoles, rendimiento de 30%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 1,70 - 1,84 (m, 4 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 3,74 - 3,97 (m, 3 H) 4,08 - 4,25 (m, 2 H) 4,27 - 4,38 (m, 2 H) 6,99 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 510 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₄F₃N₃O₄: Calc.: C, 61,28; H, 6,73; N, 8,25; Encontrado: C, 60,97; H, 6,94; N, 7,99.

Ejemplo 40

N-[(3E)-5-terc-butyl-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 38, mediante la sustitución de pirazin-2-ilmetanol por piridin-2-ilmetanol (0,07 g, 0,13 mmoles, rendimiento de 27%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 3 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,28 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,60 - 8,62 (m, 1 H), 8,65 (dd, J=2,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 518,3 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: C, 60,34; H, 5,84; N, 13,53. Encontrado: C, 60,35; H, 5,90; N, 13,34.

Ejemplo 41

2-[2-[[[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]etilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-hidroxiethylcarbamato de terc-butilo (0,63 mL, 4,1 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,76 g, 6,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 1E (0,58 g, 1,4 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,64 g, 1,1 mmoles, rendimiento de 83%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,43 (s, 9 H) 1,69 - 1,92 (m, 4 H) 1,99 - 2,07 (m, 1 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,15 - 4,30 (m, 2 H) 4,33 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 4,52 (dd, J=15,1, 2,8 Hz, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,50 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=1,6 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 569 (M+H) $^+$.

Ejemplo 42

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,19 g, 4,7 mmoles) se añadió a una solución a $-40^\circ C$ de 4-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona (0,56 g, 4,7 mmoles) en dimetilformamida (1,0 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en dimetilformamida (1,0 mL) y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y éter dietílico (50 mL) y se separaron las fases. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , Disolvente A - hexanos:EtOAc:Et $_3N$ (1:3:0,1), disolvente B- hexano:EtOAc:MeOH:Et $_3N$ (1:3:1:0,1) disolvente A al 100% a disolvente B al 75%/disolvente A al 25% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 0,06 mmoles, rendimiento de 13%). RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm 1,15 (s, 9 H), 1,54 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,69 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 1 H), 3,67 - 3,74 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,17 - 4,25 (m, 3 H), 4,38 (dd, J=15,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,52 - 4,58 (m, 1 H), 4,58 - 4,65 (m, 2 H), 4,78 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=2,1 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 500,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 43

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(piridin-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 38, mediante la sustitución de piridin-3-ilmetanol por piridin-2-ilmetanol (0,17 g, 0,33 mmoles, rendimiento de 70%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,59 - 1,72 (m, 3 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,06 - 4,14 (m, 1 H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,75 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 1 H), 8,52 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 517,3 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{27}H_{31}F_3N_4O_3$: C, 62,78; H, 6,05; N, 10,85. Encontrado: C, 62,66; H, 6,16; N, 10,75.

Ejemplo 44

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(5S)-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 38, mediante la sustitución de (S)-5-(hidroximetil)-3-((R)-1-feniletíl)oxazolidin-2-ona por piridin-2-ilmetanol (0,3 g, 0,48 mmoles, rendimiento 82%). RMN

5 H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,53 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 3,46 (dd, J=8,7, 6,6 Hz, 1 H), 3,57 (q, J=7,2 Hz, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,24 (m, 1 H), 4,29 - 4,38 (m, 2 H), 4,46 (dd, J=15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 5,02 - 5,08 (m, 1 H), 5,29 (q, J=7,1 Hz, 1 H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 8,52 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 629,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

10 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 45A

15 2-(2-aminoetoxi)-N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución del Ejemplo 41 (0,63 g, 1,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 mL, 26,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 50%/Hex a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1 a continuación CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,50 g, 1,0 mmoles, rendimiento de 96%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 45B

25 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 45A (0,20 g, 0,43 mmoles) en THF (7 mL) se le añadió Et₃N (0,13 mL, 0,94 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfonilo (50 μl, 0,65 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 0,11 mmoles, rendimiento de 26%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,67 1,91 (m, 3 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 (dd, J=4,8 Hz, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 - 4,36 (m, 3 H) 4,54 (dd, J=15,3, 3,0 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 547 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₃F₃N₄O₅S: Calc.: C, 52,74; H, 6,09; N, 10,25; Encontrado: C, 52,49; H, 6,23; N, 10,18.

Ejemplo 46

40 N-((3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(pirazin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

45 A una solución de pirazin-2-ilmetanol (55 mg, 0,5 mmoles) en THF (4 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (110 mg, 1,0 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añadió el Ejemplo 27G (100 mg, 0,25 mmoles) a la mezcla de reacción en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/Et₃N (10:1) en CH₂Cl₂ en gradiente al 0-30%) proporcionó 61 mg (47%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 0,49 (m, 4 H), 1,08 - 1,24 (m, 1 H), 1,33 - 1,44 (m, 9 H), 3,90 (s, 3 H), 4,15 (d, J= 7,1 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,27 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J= 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,56 - 8,70 (m, 2 H), 8,93 (d, J= 1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

55 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 38, mediante la sustitución de 2-(2-etoxietoxi) etanol por piridin-2-ilmetanol (0,13 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 51%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,12 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,19 (s, 9 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,54 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 3,61 (m, 1 H), 3,70 - 3,75 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 3,94 (m, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 4,34 - 4,37 (m, 2 H), 4,37 - 4,41 (m, 1 H), 4,60 (dd, J=15,1, 3,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,59 -

7,62 (m, 1 H), 8,47 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 542,3 (M+H)⁺, Anal calculado para C₂₇H₃₈F₃N₃O₅.C, 59,88; H, 7,07; N, 7,76. Encontrado: C, 59,78; H, 7,12; N, 7,66.

Ejemplo 48

5 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

10 Se añadió diclorometano a 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona (75% en agua), las fases se separaron y el extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró a presión reducida (3X) y a continuación se utilizó como se ha descrito. A una suspensión de 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona (0,15 g, 1,2 mmoles) en THF (1,5 mL) a -20°C se añadió hidruro de sodio (0,09 g, 2,3 mmoles, de una dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 20 minutos se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en THF (0,8 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado (3 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se separaron las fases. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A - hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,1), disolvente B - hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,1) disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,22 mol, 48% de rendimiento). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,66 - 1,78 (m, 3 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 3,12 (t, $J=7,8$ Hz, 2 H), 3,36 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 - 4,19 (m, 3 H), 4,28 - 4,34 (m, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,17 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 538,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

25 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-[(ciclopropilsulfonil)amino]etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (Matrix Scientific, 0,045 g, 0,32 mmoles) a una solución del Ejemplo 45A (0,15 g, 0,32 mmoles) en THF (5 mL) seguido de Et₃N (0,13 mL, 0,96 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con diclorometano (15 mL) y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,1), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,1); disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 0,12 mmoles, rendimiento de 38%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 0,84 - 0,91 (m, 2 H), 1,22 (s, 9 H), 1,33 - 1,39 (m, 2 H), 1,55 - 1,62 (m, 2 H), 1,62 - 1,71 (m, 1 H), 1,76 - 1,86 (m, 1 H), 2,79 - 2,90 (m, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,69 - 3,75 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,39 (dd, $J=15,3, 6,7$ Hz, 1 H), 4,46 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 4,62 (dd, $J=15,3, 3,1$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,66 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1 H), 8,54 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 573,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

45 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-[(etilsulfonil)amino]etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 49, mediante la sustitución del cloruro de etanosulfonilo por cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,07 g, 0,13 mmoles, rendimiento de 39%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,46 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,55 - 1,62 (m, 2 H), 1,63 - 1,71 (m, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 3,30 (q, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,70 - 3,75 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,18 - 4,25 (m, 1 H), 4,38 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 4,39 - 4,44 (m, 2 H), 4,62 (dd, $J=15,1, 3,2$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,5, 1,8$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 561,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

55 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 46, mediante la sustitución de 3-metilbutano-1,3-diol por pirazin-2-ilmetanol (rendimiento 72%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,34 - 0,55 (m, 4 H), 1,14 (s, 6 H), 1,17 - 1,22 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 1,83 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,11 - 4,24 (m, 4 H), 4,61 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,17 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 482 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

5

Ejemplo 52A

(5S)-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)dihidrofuran-2 (3H)-ona

10 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (1,0 g, 8,6 mmoles, Acros) en diclorometano (10 mL) se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (0,94 mL, 10,3 mmoles, Aldrich) y *p*-toluenosulfonato piridinio (0,22 g, 0,86 mmoles, Aldrich). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix®™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para obtener 1,6 g (93%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 218 (M+NH₄)⁺

15

Ejemplo 52B

(2S)-5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexano-2,5-diol

20

A una solución del Ejemplo 52A (1,6 g, 8,0 mmoles) en tetrahydrofurano (20 mL) a 0°C se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter de dietilo (5,3 mL, 16,0 mmoles, Aldrich), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas y después se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para obtener 1,8 g (97%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 233 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 52C

30 (S)-(5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-yl)metanol

A una solución del Ejemplo 52B (1,8 g, 7,8 mmoles) en tetrahydrofurano (3 mL) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,95 g, 7,8 mmoles, Aldrich). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix®™ (SiO₂, acetato de etilo al 0-100% en hexanos) para obtener 0,3 g (30%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 149 (M+NH₄)⁺.

35

Ejemplo 52D

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-yl)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución del Ejemplo 52C por (*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanol. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (s, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 1,59 - 1,78 (m, 5 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 3,56 - 3,65 (m, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 2 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H), 4,25 - 4,36 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 538 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 53

50

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(2-ciclopent-1-en-1-iletoxi)-5-trifluorometil)benzamida

Ejemplo 53A

55

1-(2-hidroxietil)ciclopentanol

Una solución de 1,4-dibromobutano (10 g, 46 mmoles) en THF (100 mL) se trató con magnesio (2,81 g, 116 mmoles) e I₂ (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió gota a gota una solución de oxetan-2-ona (3,34 g, 46,3 mmoles) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con isopropanol/CH₂Cl₂ (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante destilación (95-100°C a 0,00082 kg/cm²) para proporcionar 1,1 g (18%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 148 (M+NH₄)⁺.

60

Ejemplo 53B

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-(2-ciclopent-1-en-1-iletoksi)-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución del Ejemplo 53A por (R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,68 - 1,91 (m, 5 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 2,21 - 2,33 (m, 4 H) 2,61 (t, $J=8,0, 7,1$ Hz, 2 H) 3,64 - 3,80 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,18 (t, $J=7,7$ Hz, 3 H) 4,31 (dd, $J=15,3, 5,8$ Hz, 1 H) 4,49 (dd, $J=15,3, 3,4$ Hz, 1 H) 5,42 (s ancho, 1 H) 6,96 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,48 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

15 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 54A

20 3-[[2-[[((3E)-5-terc-butil-1-metil-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Una solución de *terc*-butóxido potasio (0,94 mL, 1 M en THF) se añadió a 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,18 g, 0,98 mmoles) en THF (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,5 mmoles) en THF (0,8 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y $NaHCO_3$ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , disolvente A - hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B - hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2) disolvente A al 100% a disolvente B al 75%/disolvente A al 25% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 0,42 mmoles, rendimiento de 90%). RMN H^1 (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,19 (s, 9 H), 1,48 - 1,51 (m, 9 H), 1,55 - 1,63 (m, 2 H), 1,64 - 1,71 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,59 (q, $J=7,1$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,75 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,97 (dd, $J=8,4, 5,3$ Hz, 2 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 4,20 - 4,25 (m, 1 H), 4,26 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,37 (dd, $J=15,3, 6,4$ Hz, 1 H), 4,59 (dd, $J=15,1, 3,2$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 595,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 54B

2-((azetidín-3-ilmetoxi)-N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

40 Se añadió ácido trifluoroacético (0,65 mL, 8,4 mmoles) a una solución del Ejemplo 54A (0,25 g, 0,42 mmoles) en diclorometano (2,0 mL) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida dos veces. El residuo se diluyó con EtOAc, se secó sobre K_2CO_3 anhidro, se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 0,42 mmoles, rendimiento de 100%). RMN H^1 (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,23 (s, 9 H), 1,62 - 1,70 (m, 2 H), 1,71 - 1,79 (m, 1 H), 1,90 - 1,98 (m, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 3,59 - 3,66 (m, 1 H), 3,74 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 - 3,91 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,25 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 4,31 (qd, $J=6,9, 3,2$ Hz, 1 H), 4,47 (dd, $J=15,3, 7,0$ Hz, 1 H), 4,63 - 4,75 (m, 3 H), 7,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1 H), 8,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 495,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 54C

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,05 g, 0,4 mmoles) a una solución del Ejemplo 54B (0,21 g, 0,4 mmoles) en THF (5,0 mL) seguido de trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se repartió entre EtOAc (15 mL) y $NaHCO_3$ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , disolvente A - hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B - hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2) disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 450 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,21 mmoles, rendimiento de 49%). RMN H^1 (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,21 (s, 9 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,64 - 1,71 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 3,01 - 3,09 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,05 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H), 4,09 (d, $J=4,3$ Hz, 2 H), 4,22 - 4,28 (m, 1 H), 4,36 - 4,46 (m, 3 H), 4,62 (dd, $J=15,1, 3,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1 H), 8,48 (d,

J=2,4 Hz, 1 H); MS (ES1⁺)*m/z* 573,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 55

5 2-[2-(benciloxi)-2-metilpropoxi]-N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 2-(benciloxi)-2-metil-1-ol (1,0 g, 5,3 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,98 g, 8,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 1E (0,75 g, 1,8 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,92 g, 1,6 mmoles, rendimiento de 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,41 (s, 6 H) 1,57 - 1,87 (m, 3 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 3,61 - 3,75 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 4,18 - 4,28 (m, 1 H) 4,35 - 4,48 (m, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 6,96 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 588 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₃₂H₄₀F₃N₃O₄: Calc.: C, 65,40; H, 6,86; N, 7,15; Encontrado: C, 65,38; H, 7,23; N, 7,25.

Ejemplo 56

25 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(metilsulfonyl)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 57 (0,16 g, 0,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,22 g, 0,96 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,10 g, 0,19 mmoles, rendimiento de 59%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,63 - 1,94 (m, 3 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,49 (t, J=5,4 Hz, 2 H) 3,6 - 3,81 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,14 - 4,30 (m, 2 H) 4,47 - 4,55 (m, 3 H) 6,94 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 532 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₂F₃N₃O₅S-0,1H₂O: Calculado: C, 54,04; H, 6,08; N, 7,88; Encontrado: C, 53,75; H, 6,11; N, 8,10.

Ejemplo 57

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[2-(metiltio)etoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 2-(metiltio)etanol (0,24 mL, 2,8 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,42 g, 3,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió el Ejemplo 1E (0,40 g, 0,94 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,45 g, 0,90 mmoles, rendimiento de 96%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,68 - 1,91 (m, 3 H) 1,97 - 2,05 (m, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 4,24 - 4,35 (m, 3 H) 4,50 (dd, J=15,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,49 (dd, J=8,5, 1,7 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 500 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₂F₃N₃O₃S-0,2H₂O: Calculado: C, 57,29; H, 6,49; N, 8,35; Encontrado: C, 57,06; H, 6,53; N, 8,22.

Ejemplo 58

55 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[3-(metiltio)propoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 3-(metiltio)propan-1-ol (0,25 mL, 2,5 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,37 g, 3,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,35 g, 0,82 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a

EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,28 g, 0,55 mmoles, rendimiento de 67%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,68 - 1,91 (m, 3 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,09 - 2,1 (m, 2 H) 2,68 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,69 - 3,79 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,18 (t, J=6,3 Hz, 3 H) 4,26 - 4,35 (m, 1 H) 4,49 (dd, J=15,1, 2,8 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 514 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₃S) Calc.: C, 58,46; H, 6,67; N, 8,18; Encontrado: C, 58,26; H, 6,74; N, 8,04.

Ejemplo 59

10 N-[(2E)-5-terc-butil-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]piridin-2(1H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 59A

15 5-terc-butilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

A una mezcla de CuCN anhidro (2,7 g, 30,4 mmoles) en 100 mL de THF se le añadió una solución de cloruro de terc-butilmagnesio (30,4 mL, 60,2 mmoles, solución 2 M en THF) bajo N₂ a -78°C. Después de 20 minutos, se añadió 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (2,1 g, 7,6 mmoles, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a -78°C y a continuación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se sofocó con NH₄OH acuoso saturado y se alcalinizó a pH 7 con NaOH acuoso al 20%. El sólido se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se extrajo con éter y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de hexanos al 0-15%/acetato de etilo) proporcionó 0,4 g del compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 251 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 59B

5-terc-butilpiridin-2-amina

30 A una solución a 0°C del Ejemplo 59A (1,0 g, 40 mmoles) en diclorometano (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3 mL, 40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 151 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 59C

(R)-5-terc-butil-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piridin-2(1H)-imina

40

Una mezcla del Ejemplo 59B (0,5 g, 3,3 mmoles), 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (0,9 g, 3,6 mmoles), y yoduro de tetraetilamonio (0,4 g, 1,6 mmoles) en N,N dimetilformamida (1,0 mL) se calentó a 95°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sofocó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LCMS (APCI⁺) *m/z* 235 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 59D

50 N-[(2E)-5-terc-butil-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]piridin-2(1H)-iliden]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 33D, mediante la sustitución del Ejemplo 59C por el Ejemplo 33C. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 1,55 - 1,69 (m, 4 H), 1,75 - 1,95 (m, 4 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,26 - 4,34 (m, 1 H), 4,51 (dd, J= 12,4, 3,2 Hz, 1 H), 7,20 (d, J= 8,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J= 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J= 2,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J= 9,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,13 (d, J= 9,5 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 520 (M+H)⁺.

55

60 Ejemplo 60

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 58 (0,25 g, 0,49 mmoles) en CH₂Cl₂ ácido *m*-cloroperbenzoico (0,33 g, 1,5 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min después se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,14 g, 0,26 mmoles, rendimiento de 53%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,64 - 1,94 (m, 3 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 3,66 - 3,79 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 3 H) 4,25 - 4,35 (m, 1 H) 4,50 (dd, J=15,1, 2,8 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,50 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 546 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₅S: Calc.: C, 55,03; H, 6,28; N, 7,70; Encontrado: C, 54,65; H, 6,43; N, 7,53.

Ejemplo 61

15 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54C, mediante la sustitución del Ejemplo 62B por el Ejemplo 54B (0,08 g, 0,14 mmoles, rendimiento de 39%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,63 - 1,90 (m, 5 H), 1,92 - 2,03 (m, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,94 - 4,01 (m, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 4,29 - 4,35 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 587,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 62

25 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 62A

30 (2S)-2-[[2-(((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil] pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54A, mediante la sustitución de (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,33 mmoles, rendimiento de 56%); MS (ESI⁺) *m/z* 609,4 [M + H]⁺.

Ejemplo 62B

40 N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 54B, mediante la sustitución del Ejemplo 62A por el Ejemplo 54A (0,18 g, 0,35 mmoles, rendimiento de 108%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,28 (s, 9 H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,57 - 3,64 (m, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 4,25 - 4,33 (m, 1 H), 4,33 - 4,41 (m, 1 H), 4,43 - 4,50 (m, 2 H), 4,50 - 4,61 (m, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,73 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 509,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 63

N-((3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-((2S)-1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 63A

(2S)-2-[[2-(((3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 46, mediante la sustitución de (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo por pirazin-2-ilmetanol (rendimiento 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,47 - 0,63 (m, 4 H), 1,01 - 1,16 (m, J= 7,93 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,44 (s, 9 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,34 - 2,48 (m, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 5 H), 4,08 - 4,30 (m, 3 H), 4,30 - 4,44 (m, 1 H), 4,50 (d, J= 5,55 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,04 (d, J= 8,33 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J= 8,53, 2,18 Hz, 1 H), 7,92 (d, J= 2,38 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 565

(M+H)⁺.

Ejemplo 63B

- 5 2-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida,

Una solución del Ejemplo 63A (500 mg, 0,886 mmoles) y 2,2,2-ácido trifluoroacético (0,682 mL, 8,86 mmoles) en CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/Et₃N (9:1) en CH₂Cl₂ en gradiente al 0-30%) proporcionó 300 mg (73%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,34 - 0,58 (m, 4 H), 1,05 - 1,26 (m, 1 H), 1,37 - 1,42 (m, 9 H), 2,00 - 2,16 (m, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 1 H), 3,23 - 3,39 (m, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,63 - 3,78 (m, 1 H), 3,88 - 3,91 (m, 3 H), 4,00 - 4,22 (m, 5 H), 6,78 - 6,80 (m, 1 H), 7,21 (d, J= 8,82 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J= 8,65, 1,86 Hz, 1 H), 7,69 (d, J= 2,03 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 465 (M+H)⁺, 463 [M-H].

Ejemplo 63C

- 20 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-1-(metilsulfonyl)azetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 63B (220 mg, 0,474 mmoles) y trietilamina (0,132 mL, 0,947 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió cloruro de metanosulfonyl (0,055 mL, 0,710 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH/Et₃N (9:1) en CH₂Cl₂ en gradiente al 0-30%) proporcionó 160 mg (rendimiento 62%) del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,41 - 0,68 (m, 4 H), 1,01 - 1,18 (m, 1 H), 1,41 - 1,49 (m, 9 H), 2,25 - 2,45 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 - 4,07 (m, 1 H), 4,14 - 4,33 (m, 4 H), 4,59 - 4,80 (m, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 2 H), 7,50 (dd, J= 8,82, 1,70 Hz, 1 H), 7,92 (d, J= 2,37 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

- 35 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-metil-2-(metiltio)propoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de 2-metil-2-(metiltio)propan-1-ol (0,20 g, 1,7 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,38 g, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 1E (0,36 g, 0,84 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,28 g, 0,53 mmoles, rendimiento de 63%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,66 - 1,90 (m, 3 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,12 - 4,22 (m, 1 H) 4,27 (dd, J=15,1, 5,6 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=15,1, 2,8 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,94 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 528 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₃S: Calc.: C, 59,18; H, 6,88; N, 7,96; Encontrado: C, 59,18; H, 6,79; N, 7,82.

Ejemplo 65

- 55 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-metil-2-(metilsulfonyl)propoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 64 (0,17 g, 0,32 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,22 g, 0,97 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (4 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,145 g, 0,26 mmoles, rendimiento de 80%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,56 (s, 6 H) 1,63 - 1,94 (m, 3 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,07 - 4,19 (m, 1 H) 4,21 - 4,29 (m, 1 H) 4,22 (s, 2 H) 4,49 (dd, J=14,7, 2,8 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,94 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 560 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₅S: Calc.: C, 55,80; H, 6,48; N, 7,51; Encontrado: C, 55,69; H, 6,42; N, 7,40.

Ejemplo 66

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

5

Ejemplo 66A

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

10

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 32D, mediante la sustitución de 2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo por (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 66B

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

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4B, mediante la sustitución del Ejemplo 66A por el Ejemplo 4A. RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,51 - 1,65 (m, 1 H) 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,02 - 2,15 (m, 1 H) 2,55 - 2,75 (m, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 3,86 - 3,93 (m, 1 H) 4,05 (s, 1 H) 4,11 - 4,31 (m, 3 H) 4,34 (dd, *J* = 14,27, 2,30 Hz, 1 H) 4,64 (dd, *J* = 10,59, 6,29 Hz, 1 H) 5,05 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,59, 2,15 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 482 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 67

N-[(3E)-5-terc-butí-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-1-(metilsulfonil)azetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30

Ejemplo 67A

(2S)-2-[[2-[[[(3E)-5-terc-butí-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

35

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54A, mediante la sustitución de (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,35 mmoles, rendimiento de 43%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,37 (s, 9 H), 1,63 - 1,79 (m, 3 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 2,23 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,54 - 3,80 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 4,05 - 4,23 (m, 2 H), 4,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 595,2 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 67B

2-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-N-[(3E)-5-terc-butí-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

45

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54B, mediante la sustitución del Ejemplo 67A por el Ejemplo 54A (0,2 g, 0,4 mmoles, rendimiento de 100%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,73 - 1,95 (m, 2 H), 1,97 - 2,12 (m, 1 H), 2,32 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,82 - 3,98 (m, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 4,42 - 4,58 (m, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 495,2 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 67C

N-[(3E)-5-terc-butí-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-1-(metilsulfonil)azetidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54C, sustituyendo el producto del Ejemplo 67B por el producto del Ejemplo 54B (0,11 g, 0,19 mmoles, rendimiento de 63%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 1,19 (s, 9 H), 1,53 - 1,62 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,47 - 2,55 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,58 (q, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 3,68 - 3,75 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 - 4,04 (m, 1 H), 4,24 (qd, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, *J* = 10,7, 4,6 Hz, 1 H), 4,42 (dd, *J* = 15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,49 (dd, *J* = 10,4, 4,3 Hz,

60

1 H), 4,58 (dd, $J=15,1, 3,2$ Hz, 1 H), 4,79 - 4,85 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J=8,5,2,1$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 573,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

5 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-N-((3E)-1-metil-5-(1-metilciclopropil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 68A

10 3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanonitrilo

15 A una solución de diisopropilamina (7,43 mL, 52,6 mmoles) en 60 mL de THF a -78°C se le añadió una solución de n-BuLi en hexanos (2,5 M, 21,0 mL, 52,6 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y después se añadió acetonitrilo (2,76 mL, 52,6 mmoles). Después de 30 min, se añadió 1-metilciclopropanocarboxilato de metil (3,0 g, 52,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y después se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se aciduló con HCl acuoso 6 N a pH 2-3 y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título 2,89 g (89%). MS (DCI/ NH_3) m/z 124 (M+H)⁺.

Ejemplo 68B

25 (R)-3-(1-metilciclopropil)-1-((2-il-tetrahidrofurano)metil)-1H-pirazol-5-amina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1C, mediante la sustitución del Ejemplo 68A por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo. MS (DCI/ NH_3) m/z 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 68C

30 (R)-2-fluoro-N-(3-(1-metilciclopropil)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D mediante la sustitución del Ejemplo 68B por el Ejemplo 1C. MS (DCI/ NH_3) m/z 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 68D

40 (R,E)-2-fluoro-N-(1-metil-5-(1-metilciclopropil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E mediante la sustitución del Ejemplo 68C por el Ejemplo 1D. MS (DCI/ NH_3) m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 68E

45 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-N-((3E)-1-metil-5-(1-metilciclopropil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

50 Una mezcla del Ejemplo 68D (600 mg, 1,41 mmoles), 3-metilbutano-1,3-diol (294 mg, 2,82 mmoles) y 2-metil-2-olato de sodio (271 mg, 2,82 mmoles) en THF (30 mL) se calentó a 40°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar 391 mg (54%) del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,76 - 0,83 (m, 2 H) 0,89 - 0,98 (m, 2 H) 1,31 (s, 6 H) 1,34 (s, 3 H) 1,69 - 1,82 (m, 2 H) 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 1,96 - 2,11 (m, 3 H) 3,66 - 3,80 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,15 - 4,32 (m, 4 H) 4,52 (dd, $J= 14,49, 2,59$ Hz, 1 H) 5,62 (s, 1 H) 6,98 (d, $J= 8,54$ Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,53 (dd, $J= 8,54, 2,14$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J= 2,14$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

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

Ejemplo 69A

5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato de de terc-butilo

A la mezcla de 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (20,0 g, 127 mmoles, Aldrich) y N₁,N₁,N₂,N₂-tetrametiletano-1,2-diamina (0,19 mL, 1,27 mmoles) en diclorometano se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (30,5 g, 140 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, gradiente de Hex de 0 a 15%:EtOAc) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 69B

(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2 (3H)-ilidencarbamato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo 69A (20,0 g, 78,0 mmoles) y el Ejemplo 39A (21,9 g, 85,0 mmoles) en THF/DMF (4/1) se le añadió 2-metil-2-olato de potasio (13,1 g, 117 mmoles). La mezcla se calentó a 75°C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con NaHCO₃ acuoso. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (Hexanos:EtOAc, gradiente de 0 a 50%) para proporcionar el compuesto del título, MS (ESI⁺) m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 69C

(R)-5-terc-butil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2 (3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 69B (7,50 g, 22,0 mmoles) y 2,2,2-ácido trifluoroacético (13,5 mL, 176 mmoles) se agitó a 22°C durante 8 horas. Las sustancias volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título, MS (ESI⁺) m/z 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 69D

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

Una mezcla del Ejemplo 69C (200 mg, 0,83 mmoles), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (127 mg, 0,83 mmoles), hidrocloreto de N₁-((etilimino)metileno)-N₃,N₃-dimetilpropano-1,3-diamina (159 mg, 0,83 mmoles), el Ejemplo 33B (251 mg, 0,83 mmoles) y trietilamina (173 l, 1,24 mmoles) en THF (8 mL) se agitó a 60°C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuosa y el extracto orgánico se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (Hexanos:EtOAc, gradiente de 0 a 65%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 1,65 - 1,89 (m, 4 H), 1,88 - 2,13 (m, 4 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 1 H), 4,24 - 4,31 (m, 1 H), 4,44 - 4,60 (m, 1 H), 7,04 (re, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J= 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, J= 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-[(3E)-1-metil-5-(1-metilciclopropil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 68E mediante la sustitución del Ejemplo 81D por 3-metilbutano-1,3-diol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,75 - 0,87 (m, 2 H) 0,89 - 1,01 (m, 2 H) 1,21 - 1,33 (m, 6 H) 1,37 (s, 3 H) 1,62 - 1,81 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 1,97 - 2,13 (m, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,13 - 4,31 (m, 2 H) 4,52 (dd, J= 14,95, 2,75 Hz, 1 H) 6,26 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,00 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J= 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,07 (d, J= 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) MI) 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

60

Ejemplo 71A

(E)-2-(2-(benciloxi)-2-metilpropoxi)-N-(5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-iliden)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 46, mediante la sustitución de 2-(benciloxi)-2-metil-1-ol por pirazin-2-ilmetanol (rendimiento 90%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,32 - 0,50 (m, 4 H), 1,06 - 1,20 (m, 1 H), 1,26 - 1,30 (m, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 3,87 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,13 (d, $J=6,78$ Hz, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 6 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 558 (M+H) $^+$, 556 (M-H) $^-$.

5 Ejemplo 71B

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

10 Una mezcla del Ejemplo 71A (1,0 g, 1,8 mmoles), hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman, 20% en peso) en MeOH (20 mL) en una botella de presión 50 mL se agitó a 2,11 kg/cm 2 de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. Después, la mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO $_2$, Disolvente A = CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH/Et $_3$ N 90:10:1, eluyendo con CH $_2$ Cl $_2$ a un gradiente de Disolvente A al 30%/CH $_2$ Cl $_2$) proporcionó el compuesto del título (210 mg, 25%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,34 - 0,58 (m, 4 H), 1,15 (s, 6 H), 1,17 - 1,25 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 3,88 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,19 (d, $J=7,14$ Hz, 2 H), 5,43 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 7,19 (d, $J=8,33$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J=8,72, 1,98$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 468 (M+H) $^+$, 466 (M-H) $^-$.

20 Ejemplo 72

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

25 Ejemplo 72A

(R)-5,5-dimetil-3-((2-il-tetrahydrofurano)metil)oxazolidin-2-imina

30 Una mezcla del Ejemplo 32A (0,6 g, 4,9 mmoles), carbonato de cesio (1,6 g, 4,9 mmoles) y 2,2-dimetiloxirano (0,35 g, 4,9 mmoles, Alfa-acsar) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LCMS (APCI $^+$) m/z 198 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 72B

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

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 33D, mediante la sustitución del Ejemplo 72A por el Ejemplo 33C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,48 - 1,75 (m, 4 H), 1,76 - 2,03 (m, 4 H), 2,18 (q, $J=8,6$ Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,93 (d, 1 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 3,41 - 3,46 (m, 1 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,66 (d, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 4,05 (d, 2 H), 7,21 (re, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,76 (m, 2 H); MS (ESI $^+$) m/z 484 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 73

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

50 Ejemplo 73a

5-terc-butil-3-(((R)-tetrahydrofuran-2-il)metil)oxazolidin-2-imina

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 72A, mediante la sustitución de 2-terc-butiloxirano (Aldrich) por 2,2-dimetiloxirano. LCMS (APCI $^+$) m/z 226 (M+H) $^+$.

Ejemplo 73B

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 33D, mediante la sustitución del Ejemplo 73A por el Ejemplo 33C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 (s, 9 H), 1,48 - 1,75 (m, 4 H), 1,76 - 2,06 (m, 4 H),

2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,88 - 3,00 (m, 1 H), 3,40 - 3,60 (m, 2 H), 3,59 - 3,94 (m, 4 H), 3,95 - 4,15 (m, 3 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 512 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 74

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

10 Una mezcla del Ejemplo 2B (80 mg, 0,17 mmoles), formaldehído (54 mg, 0,67 mmoles) y triacetoxihidrobórato de sodio (141 mg, 0,665 mmoles) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó
15 65 mg (79%) del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 1,59 - 1,70 (m, $J = 7,67$ Hz, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, $J = 9,21$ Hz, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 3 H) 2,28 - 2,41 (m, 3 H) 2,80 (s, 1 H) 3,41 (s, 2 H) 3,63 (dd, $J = 14,12$, 7,36 Hz, 1 H) 3,76 - 3,83 (m, 1 H) 3,81 - 3,93 (m, 1 H) 3,97 - 4,11 (m, 3 H) 4,10 - 4,21 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,97 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J = 2,46$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 496 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 75

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

25 Ejemplo 75A

5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)oxazol-2(3H)-imina

30 A una mezcla de bromuro cianúrico (2,7 g, 25,8 mmoles) y carbonato de sodio anhidro (7,5 g, 70,5 mmoles) en diclorometano (20 mL) enfriada entre -20 hasta -10°C se le añadió una solución de ciclobutilmetanamina en diclorometano (30 mL) gota a gota. La agitación se continuó durante 1,5 horas a de -20 a -10°C. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 0,4 g de N-(ciclobutilmetil)cianamida.

35 Una mezcla de N-(ciclobutilmetil)cianamida (0,40 g, 3,6 mmoles), carbonato de cesio (2,4 g, 7,3 mmoles) y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (0,50 mL, 3,6 mmoles, Aldrich) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,6 g). LCMS (APCI⁺) m/z 209 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 75B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-[[H(2S)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 33D, mediante la sustitución del Ejemplo 75A por el Ejemplo 33C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,10 (s, 2 H), 1,53 - 1,89 (m, 4 H), 1,91 (s, 3 H), 1,93 - 2,08 (m, 2 H), 2,23 - 2,47 (m, 2 H), 2,65 - 2,82 (m, 1 H), 2,89 - 3,11 (m, 1 H), 3,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,88 - 4,20 (m, 4 H), 7,10 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 494 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 76

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 76A

55 5-terc-butil-3-butiloxazol-2(3H)-imina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 75A, mediante la sustitución de butan-1-amina por ciclobutilmetanamina. LCMS (APCI⁺) m/z 197 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 76B

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-[[2(S)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 33D, mediante la sustitución del Ejemplo 76A

por el Ejemplo 33C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,09 (s, 9 H), 1,19 - 1,37 (m, 2 H), 1,43 - 1,76 (m, 5 H), 1,78 - 1,94 (m, 1 H), 2,10 - 2,22 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,85 - 3,00 (m, 1 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 3,69 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,84 - 3,94 (m, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,22 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H); MS (ESI $^+$) m/z 482 (M+H) $^+$.

5

Ejemplo 77

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

10

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 32D, mediante la sustitución de terc-butil 2-(pirrolidin-1-il)etanol por (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 1,58 - 1,71 (m, 1 H) 1,72 - 1,81 (m, 4 H) 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 1,96 - 2,19 (m, 1 H) 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,90 (t, $J=6,44$ Hz, 2 H) 3,64 (dd, $J=14,27, 7,52$ Hz, 1 H) 3,73 - 3,92 (m, 2 H) 4,06 (dd, $J=14,12, 2,76$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,25 (m, 3 H) 6,52 (s, 1 H) 6,97 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=8,59, 2,45$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 510 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 78

20

2-[2-(acetilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

25

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de N-(2-hidroxietil)acetamida por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,72 - 1,83 (m, 1 H) 1,84 - 1,93 (m, 1 H) 2,07 (s, 3 H) 3,43 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H) 3,63 (q, $J=4,88$ Hz, 2 H) 3,74 (d, $J=5,80$ Hz, 2 H) 3,79 (t, $J=6,87$ Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,14 - 4,41 (m, 4 H) 4,56 (dd, $J=15,26, 2,75$ Hz, 1 H) 6,96 - 7,12 (m, 2 H) 7,54 (dd, $J=8,85, 2,14$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H) 8,96 - 9,12 (m, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 511 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79

30

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2E)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)imino]propil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 79A

35

O-tetrahidro-2H-piran-2-iloxima de (2E)-1-hidroxiacetona

40

A una solución de 1-hidroxiopropan-2-ona (1 g, 13,5 mmoles) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (1,9 g, 16,2 mmoles) en piridina (7 mL) y metanol (20 mL) se le añadió ácido acético (0,23 mL, 4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO $_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO $_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc-hexanos 2:1) para proporcionar 1,8 g del compuesto del título. MS (DCI/NH $_3$) m/z 174 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79B

45

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2E)-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)imino]propil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

50

El Ejemplo 79A (186 mg, 2 mmoles), N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 1E, 230 mg, 1 mmoles) y una solución 1 N de terc-butóxido de potasio en THF (1,5 mL, 1,5 mmoles) se combinaron en THF (15 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO $_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH $_2$ Cl $_2$ -MeOH 9:1) para proporcionar 300 mg del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 1,47 - 1,90 (m, 10 H), 1,99 (s, 3 H), 3,55 - 3,80 (m, 4 H), 3,85 - 3,95 (m, $J=6,3$ Hz, 3 H), 4,27 - 4,41 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 5,12 - 5,23 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,24 (d, $J=11,9$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 581 (M+H) $^+$.

55

Ejemplo 80

60

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de *terc*-butóxido de potasio (2,3 mL, 1 M en THF) se añadió a una solución de (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol (0,33 g, 2,5 mmoles) en THF (0,5 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 1E (0,5 g, 1,2 mmoles) en THF (2,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexanos, disolvente B = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 600 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 0,83 mmoles), 71% de rendimiento). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 - 1,45 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 3 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,53 - 2,69 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 - 3,91 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,08 - 4,20 (m, 1 H), 4,32 (dd, J=5,2, 2,0 Hz, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,13 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 540,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

15 N-[(3E)-2-butil-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 81A

20 3-*terc*-butil-1-butil-1H-pirazol-5-amina

Una mezcla de oxalato de butilhidrazina (10 g, 56,1 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (7,0 g, 56,1 mmoles) en etanol (100 mL) se calentó a 85°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (100 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g, 51,2 mmoles, rendimiento de 91%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 196 (M+H)⁺.

Ejemplo 81B

30 N-(1-butil-3-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81A (30,3 g, 155 mmoles) y Et₃N (64,9 mL, 465 mmoles) en THF (500 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (23,5 mL, 155 mmoles) gota a gota durante 30 minutos a través de una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (50,3 g, 130 mmoles, rendimiento 84%). MS (ESI⁺) *m/z* 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 81C

45 N-[(3E)-2-butil-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81B (50,2 g, 130 mmoles) en tolueno (500 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (21,4 mL, 195 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (200 mL) y acetona (500 mL). Esta solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió NH₄OH concentrado (100 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (300 mL) y salmuera (100 mL), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 80%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) y las fracciones recogidas y se concentraron. El material se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con NaOH al 10% (100 mL). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (46,3 g, 116 mmoles, rendimiento 89%) del compuesto del título. MS (ESI⁺) *m/z* 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 81D

60 2-metilpropano-1,2-diol

A una mezcla de 2-benciloxi-2-metil-1-propanol (Manchester Organics, 15 g, 83 mmoles) en MeOH (200 mL) se le añadió Pd (OH)₂-C al 20%, húmedo (3,0 g, 21,4 mmoles) en una botella de presión de acero inoxidable 500 mL. La

mezcla se agitó durante 70 minutos a temperatura ambiente a 2,11 kg/cm² H₂. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con Et₂O. Este material se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,4 g, 82 mmoles, rendimiento 99%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 108 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 81E

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (7,6 g, 84 mmoles) en THF (300 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (18,9 g, 168 mmoles). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 45 min y a continuación se añadió una solución del Ejemplo 81C (22,4 g, 56,1 mmoles) en THF (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (15 g, 31,9 mmoles, rendimiento de 57%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,28 (s, 6 H) 1,32 - 1,42 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,61 - 1,72 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,27 (dd, J=7,8 Hz, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,51 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 470 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₄F₃N₃O₃: Calc.: C, 61,39; H, 7,30; N, 8,95; Encontrado: C, 61,33; H, 7,38; N, 8,91.

Ejemplo 82

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[4-(metiltio)butoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 80, mediante la sustitución de 4-(metiltio)butan-1-ol por (tetrahidro-2H-tiopian-4-il)metanol (0,18 g, 0,34 mmoles, rendimiento de 73%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,64 - 1,72 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 2,49 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,69 - 3,75 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,10 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,24 (qd, J=6,7, 3,4 Hz, 1 H), 4,38 (dd, J=15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=15,1, 3,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 528,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[4-(metilsulfonil)butoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 82 (0,15 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxico (0,16 g, 77% hidrato, 0,7 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se repartió entre EtOAc (50 mL) y Na₂S₂O₃ al 1% (10 mL). El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Disolvente A = hexanos:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B = hexanos:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2), gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 600 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 0,18 mmoles, rendimiento de 63%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,23 (s, 9 H), 1,53 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,70 (m, 1 H), 1,73 - 1,81 (m, 1 H), 1,85 - 1,91 (m, 2 H), 2,22 - 2,29 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,55 - 3,61 (m, 3 H), 3,68 - 3,74 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,23 (qd, J=6,8, 3,2 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J=15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J=15,1, 3,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,63 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 560,3 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₅S: C, 55,80; H, 6,48; N, 7,51. Encontrado: C, 55,74; H, 6,46; N, 7,39.

Ejemplo 84

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (114 mg, 1,26 mmoles) en hidruro de sodio se añadió 3 mL de THF (44,6 mg, 1,12 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después se enfrió a 5°C. Se añadió Ejemplo 7B (300 mg, 0,74 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix[®]™ (Hexanos-EtOAc, gradiente al 0-30%) proporcionó el compuesto del título.

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,35 (s, 6 H), 1,38 - 1,45 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,40 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 7,05 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 474 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 85

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(3-cianopropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

10 Una mezcla del Ejemplo 7A (400 mg, 1,15 mmoles), carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmoles) y 4-bromobutanonitrilo (170 mg, 1,15 mmoles) en tolueno (8 mL) y dioxano 2 mL se trató con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,74 mg, 8,06 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (2,98 mg, 8,06 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (296 mg, 1,15 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 utilizando un Intelliflash280 Analogix $^{\text{TM}}$ (Hexanos-EtOAc, gradiente al 0-30%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1
 15 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,32 (q, $J=6,6$ Hz, 2 H), 2,48 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 2,75 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,23 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,54 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,3, 2,2$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 480 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 86

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

25 Ejemplo 86A

4-metilbencenosulfonato de ciclobutilmetilo

30 A una solución de ciclobutilmetanol (25 g, 290 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 mL) y piridina (100 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (1,8 g, 14,5 mmoles) seguido de *p*-cloruro de toluenosulfonilo (55,3 g, 290 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 horas y después se sofocó con HCl acuoso al 5% (30 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (50,8 g, 211 mmoles, rendimiento 73%). MS (DCI/ NH_3) m/z 258 (M+ NH_4) $^+$.
 35

Ejemplo 86B

3-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-amina

40 A una solución del Ejemplo 86A (50,8 g, 211 mmoles) en EtOH (300 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (15,4 mL, 317 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (39,6 g, 317 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
 45 mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 20%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (21,2 g, 102 mmoles, rendimiento 49%). MS (DCI/ NH_3) m/z 208 (M+H) $^+$.
 50

Ejemplo 86C

N-[3-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

55 A una solución del Ejemplo 86B (0,82 g, 3,9 mmoles) y Et_3N (1,6 mL, 11,8 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,60 mL, 3,9 mmoles) gota a gota durante 1 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se sofocó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
 60 La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 60%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,15 g, 2,9 mmoles, rendimiento de 74%). MS (DCI/ NH_3) m/z 398 (M+H) $^+$.

Ejemplo 86D

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 86C (1,1 g, 2,9 mmoles) y sulfato de dimetilo (0,82 mL, 8,6 mmoles) en tolueno (4 mL) se calentó a 90°C y se agitó durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 1,9 mmoles, rendimiento de 68%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 86E

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (0,10 g, 1,1 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,25 g, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 86D (0,30 g, 0,73 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,19 g, 0,40 mmoles, rendimiento de 54%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,81 - 1,96 (m, 4H) 1,98 - 2,09 (m, 2 H) 2,58 - 2,72 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,34 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,52 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 482 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₃: Calc.: C, 62,35; H, 7,12; N, 8,73; Encontrado: C, 62,39; H, 7,12; N, 8,59.

Ejemplo 87

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 87A

4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo

A una solución de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (5,0 g, 43,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 mL) y piridina (25 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,27 g, 2,2 mmoles) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (8,4 g, 43,8 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 h, después se sofocó con HCl acuoso al 5% (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (8,0 g, 29,8 mmoles, rendimiento de 68%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 286 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 87B

3-*terc*-butil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-amina

A una solución del Ejemplo 87A (8,0 g, 29,8 mmoles) en EtOH (75 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (3,92 mL, 81 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (10,1 g, 81 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) se le añadió lentamente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,01 g, 29,8 mmoles, rendimiento de 100%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 87C

N-[3-*terc*-butil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirazol-5-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 87B (7,01 g, 29,8 mmoles) y Et₃N (12,5 mL, 89 mmoles) en THF (30 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (4,5 mL, 29,8 mmoles) gota a gota durante 1 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 70%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (6,2 g, 14,5 mmoles, rendimiento de 49%). MS (DCI/NH₃) m/z 426 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 87D

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

10 Una mezcla del Ejemplo 87C (6,2 g, 14,5 mmoles) y sulfato de dimetilo (4,14 mL, 43,4 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó a 90°C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 7,9 mmoles, rendimiento de 54%). MS (DCI/NH₃) m/z 440 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 87E

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución del Ejemplo 81D (0,21 g, 2,3 mmoles) y el Ejemplo 87D (0,51 g, 1,2 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,39 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (5 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,080 g, 0,16 mmoles, rendimiento de 14%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,48 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 510 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₃H₂₉F₆N₃O₃: Calc.: C, 54,22; H, 5,74; N, 8,25; Encontrado: C, 54,02; H, 5,52; N, 8,33.

30 Ejemplo 88

N-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-2-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

35 Una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,94 mL, 1 M en THF) se añadió a una solución de (S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,98 mmoles) en THF (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación una solución del Ejemplo 1E (0,2 g, 0,47 mmoles) en THF (1,0 mL). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:2:0,2), gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 300 mL). Las fracciones con m/z = 523 se reunieron y concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (agua/ácido trifluoroacético (0,1%) y acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato (35 mg, 0,067 mmoles, 14% de rendimiento). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,19 (s, 9 H), 1,21 - 1,29 (m, 1 H), 1,29 - 1,39 (m, 1 H), 1,41 - 1,55 (m, 2 H), 1,54 - 1,62 (m, 3 H), 1,63 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,09 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 4,19 - 4,25 (m, 2 H), 4,37 (dd, J=15,3, 6,7 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 523,3 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 89

N-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-5-cloro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

55 Ejemplo 89A

(*R*)-1-((2-il-tetrahidrofurano)metil)hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

60 A una mezcla de (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (Fluka, 4,0 g, 39,2 mmoles) y hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (9,1 g, 39,2 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió trifenilfosfina (14,4 g, 54,8 mmoles) seguido de (E)- diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (12,6 g, 54,8 mmoles) en porciones. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de EtOAc al 1-25%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 37,3 mmoles, rendimiento

de 95%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 89B

5 (R)-((tetrahidrofuran-2-il)metil)hidrazina

Una mezcla del Ejemplo 89A (11,8 g, 37,3 mmoles) y HCl (solución 4 M en dioxano, 46,6 mL, 186 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración (lavado de Et₂O) y se secó para proporcionar la sal dihidrocloruro del compuesto del título (6,4 g, 33,8 mmoles, rendimiento de 91%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 117 (M+H)⁺.

Ejemplo 89C

15 (R)-3-terc-butil-1-((2-il-tetrahidrofurano)metil)-1H-pirazol-5-amina

Una mezcla del Ejemplo 89B (6,5 g, 34,4 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (4,3 g, 34,4 mmoles) en etanol (40 mL) se calentó a 85°C y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 35,0 mmoles, rendimiento de 100%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 224 (M+H)⁺.

Ejemplo 89D

25 *N*-{3-terc-butil-1-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-pirazol-5-il}-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del Ejemplo 89C (4,15 g, 18,6 mmoles) y trietilamina (7,8 mL, 55,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (2,6 mL, 18,6 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa a lo largo de 20 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, 16,6 mmoles, rendimiento de 89%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 89E

35 *N*-{(3*E*)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden} 2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla del Ejemplo 89D (5,3 g, 16,6 mmoles) y sulfato de dimetilo (4,8 mL, 49,8 mmoles) en tolueno (7 mL) se calentó a 90°C durante 72 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 8,4 mmoles, rendimiento de 51%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 89F

45 5-terc-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-imina

A una solución del Ejemplo 89E (2,3 g, 6,8 mmoles) en MeOH (12 mL) se le añadió hidróxido de sodio (1,4 g, 34,0 mmoles) en agua (2,5 mL). Esta mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 16 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 10 mL de CH₂Cl₂ y 5 mL H₂O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La recristalización a partir de metanol y acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (1,6 g, 6,7 mmoles, rendimiento de 99%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 89G

N-{(3*E*)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-5-cloro-2-fluorobenzamida

60 Se añadió trietilamina (1,2 mL, 8,8 mmoles) a una solución de cloruro de 5-cloro-2-fluorobenzoilo (0,57 g, 2,95 mmoles) y el Ejemplo 89F (0,7 g, 2,95 mmoles) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2), gradiente

de disolvente B al 0 a 20%/disolvente A por encima de 300 mL a continuación isocrático para 180 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 1,5 mmoles, rendimiento de 52%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,67 - 1,82 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,14 - 4,23 (m, 1 H), 4,32 - 4,46 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,42 (ddd, J=8,5, 3,6, 3,4 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=6,3, 3,2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 394,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 89H

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-cloro-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Una solución de *terc*-butóxido de potasio (1,5 mL, 1 M en THF) se añadió al Ejemplo 81D (0,14 g, 1,6 mmoles). Después de 10 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 89G (0,3 g, 0,76 mmoles) en THF (1,5 mL) y la mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2), disolvente A para 450 mL después disolvente B al 5%/disolvente A para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 0,19 mmoles, rendimiento de 26%). RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm 1,12 (s, 9 H), 1,46 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,51 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,64 (m, 1 H), 1,71 - 1,79 (m, 1 H), 3,52 - 3,57 (m, 1 H), 3,66 - 3,71 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 4,15 - 4,19 (m, 1 H), 4,36 (dd, J=15,3, 6,7 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=15,3, 3 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,38 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=2,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 464,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para: C₂₄H₃₄ClN₃O₄: C, 62,23; H, 7,54; N, 9,02.

Ejemplo 90

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 90A

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una solución de cloruro de oxalilo (5,1 mL, 2 M en CH₂Cl₂) se añadió a una solución del Ejemplo 102B (0,56 g, 3,4 mmoles) en CH₂Cl₂ seguido de dimetilformamida catalítica (10 l). La solución se agitó durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (5 mL) y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. A una solución del residuo resultante en THF (5 mL) se le añadió Ejemplo 89F (0,8 g, 3,4 mmoles) seguido de trietilamina (2,8 mL, 20,2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2)) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 1,6 mmoles, rendimiento de 46%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,67 - 1,83 (m, 3 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,38 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=8,4, 4,5, 2,2 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=6,7, 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 385,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 90B

N-((3E)-5-terc-butil-1-metil-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (0,18 g, 2,0 mmoles) en THF (2,0 mL) se le añadió a *t*-butóxido de sodio (0,38 g, 3,9 mmoles). Después de 10 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 90A (0,25 g, 0,65 mmoles) en THF (0,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (1:3:1:0,2), gradiente de disolvente B de 0 a 20%/disolvente A por encima de 600 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 0,33 mmoles, rendimiento de 51%). RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm 1,13 (s, 9 H), 1,47 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,51 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,64 (m, 1 H), 1,72 - 1,79 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,66 - 3,72 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 4,18 - 4,21 (m, 1 H), 4,37 (dd, J=15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,66 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 455,4 (M+H)⁺. Análisis calculado para: C₂₅H₃₄N₄O₄: C, 66,06; H, 7,54; N, 12,33. Encontrado: C, 66,13; H, 7,64; N, 12,14.

Ejemplo 91

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2R)-2-hidroxiopropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución de (*R*) propano-1,2-diol por (*R*)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,17 (d, *J*= 6,10 Hz, 3 H) 1,37 - 1,49 (m, 9 H) 1,66 - 1,81 (m, *J*= 6,71 Hz, 2 H) 1,83 - 1,90 (m, 1 H) 1,98 - 2,07 (m, 1 H) 3,64 - 3,87 (m, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,09 - 4,22 (m, 2 H) 4,25 - 4,42 (m, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

N-[(2E)-1-butyl-4-terc-butylpiridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

15 Ejemplo 92A

4-terc-butyl-1-butylpiridin-2(1H)-imina

20 Una mezcla de 4-terc-butylpiridin-2-amina (500 mg, 3,33 mmoles) y 1-yodobutano (500 l) se calentó a 85°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se aisló mediante filtración (lavado de hexano) y se secó para proporcionar 515 mg (64%) de la sal de hidrocloreuro del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 207 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 92B

N-[(2E)-1-butyl-4-terc-butylpiridin-2(1H)iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

30 Una mezcla del Ejemplo 92A (315 mg, 1,3 mmoles), ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (324 mg, 1,56 mmoles), Et₃N (543 µl, 3,89 mmoles) y anhídrido propilfosfónico (927 µl, 1,56 mmoles) en THF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, gradiente EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar 228 mg (44%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) *m/z* 397 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 92C

N-[(2E)-1-butyl-4-terc-butylpiridin-2(1H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

40 A una solución del Ejemplo 81D (154 mg, 1,71 mmoles) en hidruro de sodio se le añadió 5 mL de THF (68,4 mg, 1,71 mmoles de dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 20 minutos a continuación se añadió una solución del Ejemplo 92B (226 mg, 0,57 mmoles) en THF (3 mL). Después de 2 h, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en éter, se lavó con salmuera y agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, gradiente de EtOAc de 10 a 100%/hexanos) para proporcionar 157 mg (59%) del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo *δ* ppm 0,96 (t, *J*= 7,48 Hz, 3 H) 1,30 (s, 9 H) 1,32 (s, 6 H) 1,35 - 1,46 (m, 2 H) 1,77 - 1,97 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 5,56 (s, 1 H) 6,65 (dd, *J*= 7,02, 2,14 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*= 8,85 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*= 7,02 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*= 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*= 2,14 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*= 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 467 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 93

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

55 Ejemplo 93A

N-butylcianamida

60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 32A mediante la sustitución de butan-1-amina por ((*R*)-(tetrahydro-furan-2-il)metilamina, MS (DCI/NH₃) *m/z* 99 (M+H)⁺.

Ejemplo 93B

5-terc-butyl-3-butylloxazol-2 (3H)-imina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 32B mediante la sustitución del Ejemplo 93A por el Ejemplo 32A. MS (DCI/NH₃) m/z 197 (M+H)⁺.

Ejemplo 93C

1-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-metil-2-ol

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 68E mediante la sustitución de 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno por el Ejemplo 68D y el Ejemplo 81D por 3-metilbutano-1,3-diol. MS (DCI/NH₃) m/z 312 (M)⁺.

Ejemplo 93D

2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 93C (2,77 g, 8,85 mmoles) y trietilamina (3,70 mL, 26,5 mmoles) en metanol (30 mL) en una botella de presión de 50 mL bajo argón se le añadió Pd(dppf) (0,324 g, 0,442 mmoles, Heraeus). La mezcla se presurizó con monóxido de carbono (3,52 kg/cm²), y se agitó a 100°C durante 6 horas. Se añadió otro 2,5% en moles de Pd(dppf), y la mezcla se carboniló durante otras 12 horas a 100°C. La filtración de la mezcla y la concentración del producto filtrado a presión reducida proporcionaron el compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M+1)⁺.

Ejemplo 93E

ácido 2-(2-metilpropoxi-2-hidroxi)-5-(trifluorometil)benzoico

Una solución del Ejemplo 93D (1,12 g, 3,83 mmoles) e hidrato de hidróxido de litio (482 mg, 11,5 mmoles) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso al 10% y la mezcla se extrajo dos veces con isopropanol/CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 3,87 (s, 2 H) 7,31 (d, J= 8,85 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J= 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,92 (d, J= 2,14 Hz, 1 H).

Ejemplo 93F

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3-oxazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 93B (400 mg, 2,03 mmoles), el Ejemplo 93E (300 mg, 1,08 mmoles), EDCI (782 mg, 4,08 mmoles), HOBt (624 mg, 4,08 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (50 mg) en piridina (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de EtOAc de 20% a 100%/hexanos) produjo 213 mg (23%) del compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,96 (t, J= 7,48 Hz, 3 H) 1,26 (s, 9 H) 1,31 (s, 6 H) 1,33 - 1,45 (m, 2 H) 1,72 (t, J= 7,63 Hz, 2 H) 3,78 (t, J= 7,32 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,82 - 5,02 (m, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 7,00 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J= 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, J= 2,14 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

N-[(2Z)-3-butil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-2-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 94A

3-butil-5,5-dimetiltiazolidin-2-imina

Una mezcla de 2,2-dimetil-tiirano (TCI, 1,5 g, 17 mmoles), N-butil-cianamida (1,7 g, 17 mmoles) (preparado como describe Ross en *J. Med. Chem.* 1979, 22; 412) y carbonato de potasio (2,4 g, 17 mmoles) en 2-butanona (15 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,11 g del compuesto del título.

Ejemplo 94B

N-(3-butil-5,5-dimetiltiazolidin-2-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 30B mediante la sustitución del Ejemplo 94A por el Ejemplo 30A. MS (ESI⁺) m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 94C

5

N-[(2Z)-3-butyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-2-ylidene]-2-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-(trifluoromethyl)benzamide

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 92C mediante la sustitución del Ejemplo 94B por el Ejemplo 92B. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,48 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 1,37 - 1,42 (m, 2 H) 1,52 (s, 6 H) 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 3,71 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 7,00 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J* = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 447 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 95

15 N-[(3E)-5-*tert*-butyl-1-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ylidene]-2-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-(trifluoromethyl)benzamide

Ejemplo 95A

20 4-methylbenzenesulfonate of (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl

A una solución de (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanol (5,0 g, 43,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 mL) y piridina (30 mL) se le añadió 4-(dimethylamino)pyridine (0,26 g, 2,2 mmoles) seguido de cloruro de *p*-toluenesulfonilo (8,2 g, 43,0 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se sofocó con HCl acuoso al 5% (15 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (9,1 g, 33,7 mmoles, rendimiento de 78%). MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+NH₄)⁺.

25

30 Ejemplo 95B

3-*tert*-butyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-pyrazol-5-amine

A una solución del Ejemplo 95A (9,1 g, 33,7 mmoles) en EtOH (50 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (3,3 mL, 67,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimethyl-3-oxopentanonitrilo (8,4 g, 67,3 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (5,2 g, 21,9 mmoles, rendimiento de 65%). MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 95C

45

N-[3-*tert*-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-5-yl] 2,2,2-trifluoroacetamide

A una solución del Ejemplo 95B (5,2 g, 22,1 mmoles) y Et₃N (9,2 mL, 66,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (3,1 mL, 22,1 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, 21,6 mmoles, rendimiento de 98%). MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M+H)⁺.

50

55 Ejemplo 95D

N-[(3E)-5-*tert*-butyl-1-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ylidene] 2,2,2-trifluoroacetamide

Una mezcla del Ejemplo 95C (7,2 g, 21,6 mmoles) y sulfato de dimetilo (6,2 mL, 64,8 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó a 90°C durante 72 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 12,1 mmoles, rendimiento de 56%). MS (DCI/NH₃) m/z 348 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 95E

5-*terc*-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-imina

- 5 A una solución del Ejemplo 95D (4,2 g, 12,1 mmoles) en MeOH (25 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2,4 g, 61 mmoles) en agua (5 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (3,2 g, 12,7 mmoles, rendimiento de 105%), que se utilizó sin purificación. MS (DCI/NH₃) m/z 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 95F

- 15 *N*-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

- 20 A una solución del Ejemplo 95E (0,53 g, 2,1 mmoles) y Et₃N (0,88 mL, 6,3 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,320 mL, 2,108 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,48 g, 1,1 mmoles, rendimiento de 52%). MS (DCI/NH₃) m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 95G

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

- 30 A una solución del Ejemplo 81 D (0,17 g, 1,9 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,37 g, 3,3 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 15 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió a través de cánula una solución del Ejemplo 95F (0,48 g, 1,1 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 0,78 mmoles, rendimiento de 72%).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,41 - 1,53 (m, 4 H) 1,42 (s, 9 H) 2,03 - 2,21 (m, 1 H) 3,33 (dt, J=11,3, 2,8 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,92 - 3,99 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,15 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,52 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) Ml 512 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₄: Calc.: C, 61,04; H, 7,09; N, 8,21; Encontrado: C, 60,97; H, 7,17; N, 8,16.

Ejemplo 96

- 45 *N*-[(2*Z*)-5-*terc*-butil-3-oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 96A

- 50 *N*-[(2*Z*)-5-*terc*-butil-3-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*) iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7B, mediante la sustitución de 1-oxetan-2-ilmetil-4 metilbencenosulfonato por 1-yodobutano. MS (DCI/NH₃) m/z 418 (M+H)⁺

Ejemplo 96B

N-[(2*Z*)-5-*terc*-butil-3-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

- 60 El Ejemplo 96A y el Ejemplo 81D se procesaron tal como se ha descrito en el Ejemplo 92C para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,34 (d, J= 2,14 Hz, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 2,75 - 2,89 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,53 - 4,65 (m, 2 H) 4,65 - 4,72 (m, 1 H) 4,81 (dd, J= 13,88, 6,26 Hz, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 5,22 - 5,39 (m, 1 H) 7,05 (d, J= 8,54 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J= 8,70,2,29 Hz, 1 H) 8,35 (d, J= 2,14 Hz, 1 H) MS (DCI/NH₃) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

5

Ejemplo 97A

N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H) iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7B, mediante la sustitución de 3-(clorometil)-3-metiloxetano (Aldrich) por 1-yodobutano. MS (DCI/NH₃) m/z 432 (M+H)⁺

Ejemplo 97B

15 N-[(2Z)-5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

20 El Ejemplo 97A y el Ejemplo 81D se procesaron como se ha descrito en el Ejemplo 92C para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,35 (s, 6 H) 1,40 (s, 9 H) 4,02 (s, 2 H) 4,42 (d, *J*= 6,10 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 4,84 (d, *J*= 6,10 Hz, 2 H) 4,88 (s, 1 H) 7,05 (d, *J*= 8,54 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*= 8,54, 2,44 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*= 2,44 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

25 N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[[[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución de (S)-propano-1,2-diol por (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,17 (d, *J*= 6,10 Hz, 3 H) 1,37 - 1,48 (m, 9 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 2 H) 3,85 (t, *J*= 9,76 Hz, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 3 H) 4,08 - 4,20 (m, 2 H) 4,24 - 4,43 (m, 2 H) 4,54 (d, *J*= 14,65 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 2 H) 7,52 (d, *J*= 7,32 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,04 - 8,14 (m, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

35 N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 99A

40

4-metilbencenosulfonato de pentilo

45 A una solución de pentan-1-ol (9,2 mL, 85 mmoles) en CH₂Cl₂(70 mL) y piridina (50 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,52 g, 4,3 mmoles) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (16,2 g, 85 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h, después se sofocó con HCl acuoso al 5% (10 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (13,1 g, 53,9 mmoles, rendimiento de 63%). MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+NH₄)⁺.

50

Ejemplo 99B

3-*terc*-butil-1-pentil-1H-pirazol-5-amina

55 A una solución del Ejemplo 99A (10,0 g, 41,3 mmoles) en EtOH (85 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (3,02 mL, 61,9 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (7,78 g, 61,9 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 4 horas, después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (7,6 g, 36,3 mmoles, rendimiento de 88%). MS (DCI/NH₃) m/z 210 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 99C

N-(3-*terc*-butil-1-pentil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una solución del Ejemplo 99B (7,6 g, 36,3 mmoles) y Et₃N (15,2 mL, 109 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (5,1 mL, 36,3 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 25,6 mmoles, rendimiento de 71%). MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 99D

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3*H*-azol-3-iliden] 2,2,2-trifluoroacetamida

15 Una mezcla del Ejemplo 99C (7,8 g, 25,6 mmoles) y sulfato de dimetilo (7,4 mL, 77 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó a 90°C durante 48 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 14,1 mmoles, rendimiento de 55%). MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 99E

5-*terc*-butil-1-metil-2-pentilo-1H-pirazol-3(2H)-imina

25 A una solución del Ejemplo 99D (4,5 g, 14,1 mmoles) en MeOH (25 mL) se le añadió hidróxido de sodio (2,8 g, 70,5 mmoles) en agua (5 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (3,5 g, 15,5 mmoles, rendimiento de 110%). MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 99F

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

35 A una solución del Ejemplo 99E (0,53 g, 2,4 mmoles) y Et₃N (1,0 mL, 7,1 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,36 mL, 2,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,68 g, 1,6 mmoles, rendimiento de 69%). MS (DCI/NH₃) m/z 414 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 99G

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

50 A una solución del Ejemplo 81D (0,26 g, 2,9 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,55 g, 4,9 mmoles). Después de 15 min, se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 99F (0,68 g, 1,6 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,60 g, 1,2 mmoles, rendimiento de 75%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₂) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H) 1,28 (s, 6 H) 1,30 - 1,49 (m, 4 H) 1,42 (s, 9 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,26 (dd, J=7,5 Hz, 2 H) 6,18 (s, 1 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,51 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 484 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₆F₃N₃O₃: Calc.: C, 62,09; H, 7,50; N, 8,69; Encontrado: C, 62,34; H, 7,53; N, 8,72.

55

60

Ejemplo 100

N-[(3*E*)-2-butyl-5-*terc*-butilisoazol-3(2H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 100A

5-terc-butil-2-butilisoxazol-3(2H)-imina

- 5 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 92A mediante la sustitución de 5-terc-butilisoxazol-3-amina por terc-butilpiridin-2-amina. MS (DCI/NH₃) m/z 197 (M+H)⁺.

Ejemplo 100B

- 10 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butilisoxazol-3(2H)-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

- El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 93F mediante la sustitución del Ejemplo 100A por el Ejemplo 93B. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,95 (t, *J*= 7,32 Hz, 3 H) 1,33 -1,36 (m, 6 H) 1,35 - 1,41 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,83 -1,95 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,75 (t, *J*= 7,17 Hz, 2 H) 7,10 (d, *J*= 8,85 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,80 (dd, *J*= 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*= 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

- 20 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-3-enil)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

- El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, pero mediante la sustitución de but-3-eno-1,2-diol por (*R*)-tetrahydrofuran-2-ilmetanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,38 - 1,47 (m, 9 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 2,04 (d, *J*= 7,02 Hz, 1 H) 3,64 - 3,81 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,89 - 4,00 (m, 1 H) 4,16 (s, 1 H) 4,31 (dd, 1 H) 4,42 (dd, *J*= 10,22, 2,59 Hz, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 5,20 (d, *J*= 10,37 Hz, 1 H) 5,42 (d, *J*= 18,00 Hz, 1 H) 5,84 (dd, *J*= 10,83, 5,64 Hz, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

- 30 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 102A

- 35 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

- Una solución de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (25 g, 125 mmoles) en MeOH (200 mL) se añadió a Pd(dppf) (Heraeus, 1,83 g, 2,5 mmoles) y Li₂CO₃ (18,7 g, 250 mmoles) en una botella de presión de acero inoxidable de 500 mL. La mezcla se presurizó con CO (4,22 kg/cm²), y se agitó a 80°C durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite (lavado de EtOAc) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 60%/EtOAc) proporcionó el compuesto del título (17,8 g, 99 mmoles, rendimiento 79%). MS (DCI/NH₃) m/z 197 (M+NH₄)⁺.

- 45 Ejemplo 102B

Ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico

- 50 A una solución del Ejemplo 102A (3,0 g, 16,8 mmoles) en etanol (50 mL) se le añadió una solución de KOH (acuoso al 40%, 15 mL). La mezcla se calentó a 45°C y se dejó agitando durante 2 horas hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida. El material se diluyó con EtOAc y se aciduló con HCl acuoso al 10%. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 16,4 mmoles, rendimiento de 98%). MS (DCI/NH₃) m/z 183 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 102C

- 60 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una mezcla del Ejemplo 102B (0,37 g, 2,0 mmoles) y cloruro de tionilo (5 mL) se calentó a reflujo (90°C) durante 2 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró a presión reducida (3X) para proporcionar el cloruro de ácido. A una solución del Ejemplo 95E (0,50 g, 2,0 mmoles) y Et₃N (0,83 mL, 6,0 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió el cloruro de ácido recién

preparado. Después de 4 h, la mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,22 g, 0,55 mmoles, rendimiento de 28%). MS (DCI/NH₃) m/z 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 102D

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (87 mg, 0,97 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio (0,19 g, 1,7 mmoles). Después de 20 min, se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 102C (0,22 g, 0,55 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,19 g, 0,40 mmoles, rendimiento de 72%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,38 - 1,51 (m, 4 H) 1,42 (s, 9 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 3,32 (dt, J=10,9, 3,6 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,92 - 3,99 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,16 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 5,94 (s, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 469 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₆N₄O₄: Calc.: C, 66,64; H, 7,74; N, 11,96; Encontrado: C, 66,96; H, 7,81; N, 11,95.

Ejemplo 103

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (2S,3S) butano-2,3-diol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,17 (d, J=6,10 Hz, 3 H) 1,34 - 1,52 (m, 9 H) 1,61 (s, 3 H) 1,71 - 1,79 (m, 2 H) 1,80 - 1,89 (m, 1 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 3,60 - 3,79 (m, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,21 (m, 1 H) 4,35 (dd, J=15,41, 5,65 Hz, 1 H) 4,44 - 4,55 (m, 1 H) 6,95 - 7,14 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,50 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (2R,3R) butano-2,3-diol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,17 (d, J=6,10 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 1,45 (s, 3 H) 1,64 - 1,72 (m, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 2 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 2 H) 4,59 (d, J=12,21 Hz, 1 H) 6,93 - 7,11 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,50 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

2-[(2S)-3-(terc-butilamino)-2-hidroxi-propil]oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (S)-3-(terc-butilamino)propano-1,2-diol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,37 - 1,46 (m, 9 H) 1,50 (s, 9 H) 1,54 - 1,65 (m, 1 H) 1,75 - 1,96 (m, 2 H) 1,96 - 2,17 (m, 1 H) 3,09 (s, 1 H) 3,24 (s, 1 H) 3,63 - 3,79 (m, 2 H) 3,99 (s, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 3 H) 4,35 - 4,54 (m, 2 H) 4,66 (s, 1 H) 4,89 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 106A

N-[3-*terc*-butil-1-(ciclopentilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 127B (8,5 g, 38,4 mmoles) y trietilamina (16,1 mL, 115 mmoles) en THF (75 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (5,82 mL, 38,4 mmoles) gota a gota durante 1 minuto. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos al 70%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 29,2 mmoles, rendimiento de 76%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 106B

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 106A (12 g, 29,2 mmoles) y sulfato de dimetilo (8,36 mL, 87 mmoles) en tolueno (20 mL) se calentó a 90°C, 48 horas después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (7,83 g, 18,40 mmoles, rendimiento 63,1%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 106C

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución de *terc*-butóxido potasio (2,8 mL, 1 M en THF) se añadió al Ejemplo 81D (0,13 g, 1,5 mmoles). Después de 10 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 106B (0,3 g, 0,7 mmoles) en THF (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (2:2:0,2), Disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (2:2:1:0,2), gradiente de disolvente B al 0-50%/disolvente A por encima de 500 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 0,4 mmoles, rendimiento de 57%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,34- 1,43 (m, 4 H), 1,47 - 1,54 (m, 9 H), 1,57 - 1,65 (m, 2 H), 2,24 - 2,37 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,20 (s, 2 H), 4,33 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,69 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 496,4 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₃: C, 63,01; H, 7,32; N, 8,48. Encontrado: C, 63,09; H, 7,49; N, 8,30.

Ejemplo 107

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-enil]oxi]-5-trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (S)-but-3-eno-1,2-diol por (R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) ppm 1,43 (s, 9 H) 1,62 1,81 (m, 2 H) 1,80 - 1,93 (m, 1 H) 2,04 (dd, J= 12,36, 5,03 Hz, 1 H) 3,63 - 3,81 (m, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 3 H) 3,89 - 3,99 (m, 1 H) 4,17 (s, 1 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 4,42 (dd, J= 10,22, 2,59 Hz, 1 H) 4,47 - 4,65 (m, 2 H) 5,20 (d, J= 10,37 Hz, 1 H) 5,42 (d, J= 17,39 Hz, 1 H) 5,77 - 5,95 (m, 1 H) 6,98 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

N-[(3*E*)-2-butyl-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 108A

N-(1-butyl-3-*terc*1-butyl-*H*-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del Ejemplo 81A (10 g, 51,2 mmoles) y Et₃N (21,4 mL, 154 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (7,1 mL, 51,2 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (13,5 g, 46,3 mmoles, rendimiento de 91%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 108B

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla del Ejemplo 108A (13,5 g, 46,3 mmoles) y sulfato de dimetilo (13,3 mL, 139 mmoles) en tolueno (40 mL) se calentó a 90°C y se agitó durante 72 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 23,7 mmoles, rendimiento de 51%). MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 108C

2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-imina

A una solución del Ejemplo 108B (7,3 g, 23,7 mmoles) en MeOH (35 mL) se le añadió hidróxido de sodio (4,8 g, 119 mmoles) en agua (7 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 6 horas después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,9 g, 23,4 mmoles, rendimiento de 99%). MS (DCI/NH₃) m/z 210 (M+H)⁺.

Ejemplo 108D

Una mezcla del Ejemplo 102B (0,53 g, 2,9 mmoles) y cloruro de tionilo (8,4 mL, 115 mmoles) se calentó a reflujo (90°C) durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró a presión reducida (3X) para proporcionar el cloruro de ácido. A una solución del Ejemplo 108C (0,60 g, 2,9 mmoles) y Et₃N (1,2 mL, 8,6 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió el cloruro de ácido recién preparado. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a 9:1:0,1 de EtOAc:MeOH:Et₃N) proporcionó el compuesto del título (0,70 g, 2,0 mmoles, rendimiento de 69%). MS (DCI/NH₃) m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 108E

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (0,21 g, 2,4 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio (0,45 g, 4,0 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 20 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 108D (0,48 g, 1,3 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,50 g, 1,2 mmoles, rendimiento de 87%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,28 (s, 6 H) 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,61 - 1,73 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,27 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 6,01 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,55 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 427 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₄O₃: Calc.: C, 67,58; H, 8,03; N, 13,13; Encontrado: C, 67,41; H, 7,80; N, 13,07.

Ejemplo 109

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Una suspensión del Ejemplo 107 (40 mg, 0,081 mmoles) y Pd/C al 10% (20 mg) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar 27 mg (67%) del compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,00 (t, J= 7,32 Hz, 3 H) 1,42 (s, 9 H) 1,60 (s, 3 H) 1,65 - 1,80 (m, 2 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 3,66 - 3,81 (m, 2 H) 3,85 - 3,92 (m, 3 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 4,17 (s, 1 H) 4,31 (d, J= 5,49 Hz, 1 H) 4,39 (d, J= 7,93 Hz, 1 H) 4,55 (d, J= 14,34 Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,95 - 7,16 (m, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilbutoxi-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de 2-metilbutano-1,2-diol por (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H^1 (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,90 - 0,96 (m, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H) 1,58 - 1,66 (m, 2 H) 1,69 - 1,72 (m, 1 H) 1,72 - 1,79 (m, 1 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 3,65 - 3,80 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,93 - 4,04 (m, 1 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,17 (dd, $J=6,10, 2,44$ Hz, 1 H) 4,22 - 4,34 (m, 1 H) 4,45 - 4,63 (m, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,87 - 7,10 (m, 2 H) 7,40 - 7,63 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxi-3-metilbutil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (*S*)-3-metilbutano-1,2-diol por (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H^1 (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,98 (dd, $J=23,50, 6,71$ Hz, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,66 - 1,79 (m, 3 H) 1,78 - 1,92 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 3,66 - 3,73 (m, 2 H) 3,74 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,97 (t, $J=9,92$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,24 (m, 1 H) 4,29 (dd, $J=15,26, 5,80$ Hz, 1 H) 4,39 - 4,50 (m, 1 H) 4,56 (dd, $J=15,10, 2,29$ Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H); MS (DCT/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F mediante la sustitución de (*S*)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol por (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN H^1 (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,96 (s, 9 H) 1,24 - 1,31 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,85 (dd, $J=12,82, 6,41$ Hz, 1 H) 1,98 - 2,07 (m, 1 H) 3,61 - 3,69 (m, 1 H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 4,17 (d, $J=6,41$ Hz, 1 H) 4,28 (dd, $J=15,26, 5,80$ Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 113A

N-(3-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del Ejemplo 86B (12,3 g, 59,5 mmoles) y Et₃N (24,9 mL, 179 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (8,3 mL, 59,5 mmoles) gota a gota mediante bomba de jeringa durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (16,2 g, 53,4 mmoles, rendimiento de 90%). MS (DCI/NH₃) m/z 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 113B

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden] 2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del Ejemplo 113A (16,2 g, 53,4 mmoles) en tolueno (100 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (10,1 g, 61,4 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua (20 mL) y se añadió acetona (~ 200 mL) hasta que la solución se volvió homogénea. Esta solución se dejó agitando durante 1 hora y después se añadió NH₄OH concentrado (30 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, después la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (9,8 g, 31 mmoles, rendimiento 58%). MS (DCI/NH₃) m/z 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 113C

5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-imina

5 A una solución del Ejemplo 113B (9,8 g, 31 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió hidróxido de sodio (6,1 g, 154 mmoles) en agua (10 mL). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (7,8 g, 35,2 mmoles, rendimiento de 115%), que se utilizó sin purificación. MS (DCI/NH₃) m/z 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 113D

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

15 Una mezcla del Ejemplo 102B (0,65 g, 3,5 mmoles) y cloruro de tionilo (10,3 mL, 141 mmoles) se calentó a reflujo (90°C) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Este material bruto se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró a presión reducida (3X) para proporcionar el cloruro de ácido. A una solución del Ejemplo 113C (0,78 g, 3,52 mmoles) y Et₃N (1,5 mL, 10,6 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió cloruro de ácido. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas después se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (1,1 g, 3,0 mmoles, rendimiento de 84%). MS (ESI⁺) m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 113E

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilproxi)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 81D (0,26 g, 2,9 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio (0,55 g, 4,9 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 113D (0,60 g, 1,6 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 0,98 mmoles, rendimiento de 60%).
 35 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,80 - 1,92 (m, 4 H) 1,98 - 2,07 (m, 2 H) 2,53 - 2,73 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,33 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,04 (s, 1 H) 6,99 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 439 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄N₄O₃: Calc.: C, 68,47; H, 7,81; N, 12,78; Encontrado: C, 68,27; H, 7,47; N, 12,68.

Ejemplo 114

N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilproxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 114A

4-metilbencenosulfonato de ciclopentilmetilo

55 Una mezcla de ciclopentilmetanol (2,5 g, 25 mmoles), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,23 g, 27,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C se trató con trietilamina (4,17 mL, 30 mmoles) y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante 8 horas. Después, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 6,5 g del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 272 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 114B

N'-(3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N, N-dimetilformimidamida

60 Una mezcla de 3-isopropil-1H-pirazol-5-amina (1,25 g, 10 mmoles) y 1,1-dimetoxi-N, N-dimetilmetanamina (12 g, 100 mmoles) en dioxano (30 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el

residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para proporcionar 1,75 g de compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 181 (M+H)⁺.

Ejemplo 114C

5

(E)-N'-(1-(ciclopentilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N, N-dimetilformimidamida

10

Una mezcla del Ejemplo 114A (6,3 g, 25 mmoles), Ejemplo 114B (3,61 g, 20 mmoles), carbonato de potasio (5,53 g, 40 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,08 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmoles) en tolueno (75 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) para proporcionar 2 g del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 114D

15

1-(ciclopentilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-amina

20

Una mezcla del Ejemplo 114C (1,88 g, 7,16 mmoles), hidrato de hidrazina (0,28 g, 8,6 mmoles) y ácido acético (0,41 mL, 7,16 mmoles) en dioxano (20 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc para proporcionar 1,3 g del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 208 (M+H)⁺.

Ejemplo 114E

25

N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

30

A una solución del Ejemplo 114D (1,5 g, 7,24 mmoles) y NaHCO₃ (10,9 mmoles, 0,91 g) en acetato de etilo (20 mL) y agua (15 mL) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-fluoro-(5-trifluorometil)benzoilo (1,8 g, 8 mmoles) en EtOAc (5 mL) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación vigorosa. La capa de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano-EtOAc 2:1) para proporcionar 2,5 g del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,30 (m, 7 H), 1,37 - 1,71 (m, 7 H), 2,25 - 2,38 (m, 1 H), 2,71 - 2,95 (m, 1 H), 3,90 (d, J= 7,5 Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 7,65 (t, J= 8,9 Hz, 1 H), 7,93 - 8,09 (m, 2 H), 10,49 (s, 1 H). MS (DCI/NH₃) m/z 398 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 114F

N-[(3E)-2-(Ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

40

Una mezcla pura del Ejemplo 114E (2 g, 5,03 mmoles) y tetrafluoroborato de difenil-metilsulfonio (2,9 g, 10,07 mmoles) se calentó a 80°C durante 33 horas. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado solución, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (EtOAc-MeOH 9:1) produjo 1,4 g del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 114G

45

N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

50

A una mezcla del Ejemplo 114F (206 mg, 0,50 mmoles) y el Ejemplo 81D (90 mg, 1,0 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió una solución en THF 1N de terc-butóxido de potasio (1,3 mL, 0,65 mmoles) y la mezcla se calentó a 45°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de acetato se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para proporcionar 70 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 - 1,42 (m, 14 H), 1,49 - 1,81 (m, 6 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 2,78 - 2,97 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,21 (d, J= 7,5 Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,92 - 7,06 (m, 2 H), 7,51 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, J= 1,7 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 482 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 115

60

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 115A

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una mezcla del Ejemplo 102B (0,66 g, 3,6 mmoles) y cloruro de tionilo (10,5 mL, 143 mmoles) se calentó a reflujo (90°C) y se agitó durante 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Este material bruto se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró a presión reducida (3X) para proporcionar el cloruro de ácido bruto. A una solución del Ejemplo 99E (0,80 g, 3,6 mmoles) y Et₃N (1,5 mL, 10,8 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió el cloruro de ácido. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,72 g, 1,9 mmoles, rendimiento de 54%). MS (DCI/NH₃) m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 115B

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-pentil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

A una solución del Ejemplo 81D (0,19 g, 2,1 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio (0,41 g, 3,6 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 115A (0,45 g, 1,2 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 1,0 mmoles, rendimiento de 84%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,26 - 1,44 (m, 4 H) 1,28 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 1,61 - 1,77 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,20 - 4,32 (m, 2 H) 6,04 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,55 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 441 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₆N₄O₃: Calc.: C, 68,15; H, 8,24; N, 12,72; Encontrado: C, 68,33; H, 8,41; N, 12,64.

Ejemplo 116

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,03 (d, J= 2,44 Hz, 6 H) 1,36 - 1,46 (m, 9 H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 3,49 - 3,63 (m, 2 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 3,85 (s, 1 H) 3,84 - 3,91 (m, 3 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,29 (dd, J= 15,26, 5,80 Hz, 1 H) 4,54 (dd, J= 15,41, 2,90 Hz, 1 H) 5,29 (t, J= 7,02 Hz, 1 H) 6,86 - 7,11 (m, 2 H) 7,52 (dd, J= 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,21 (d, J= 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-etil-2-hidroxibutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 117A

2-etilbutano-1,2-diol

Una solución de ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico (1 g, 7,57 mmoles) en THF (30 mL) se trató con hidruro de litio y aluminio (431 mg, 11,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se sofocó con NaOH acuoso al 15%, seguido de agua. La mezcla se filtró a través de Celite. La fase acuosa se extrajo con isopropanol/CH₂Cl₂ (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 297 mg, (34%) del compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (t, J= 7,48 Hz, 3 H) 0,97 (s, 3 H) 1,35 (q, J= 7,53 Hz, 2 H) 3,08 - 3,21 (m, 2 H) 3,91 (s, 1 H) 4,41 (t, J= 5,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 117B

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-etil-2-hidroxibutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución del Ejemplo 117A por (R)-(tetrahydrofuran-2-il)metanol. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,89 (t, J= 7,32 Hz, 6 H) 1,42 (s, 9 H)

1,55 - 1,65 (m, 4 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,78 - 1,92 (m, 1 H) 1,92 - 2,09 (m, 1 H) 3,64 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,05 (s, 2 H) 4,17 (dd, $J = 6,26, 2,59$ Hz, 1 H) 4,28 (dd, $J = 15,26, 5,80$ Hz, 1 H) 4,53 (dd, $J = 15,26, 2,75$ Hz, 1 H) 5,84 (s, 1 H) 6,87 - 7,09 (m, 2 H) 7,51 (dd, $J = 8,39, 1,68$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 526 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 118

3-[2-[[[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

10 A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,291 g, 2,199 mmoles) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio (0,064 g, 2,53 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 5 min antes de añadir Ejemplo 1D (0,47 g, 1,1 mmoles) en una porción. La mezcla se sofocó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 micras tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%:acetato de amonio 10 mM a lo largo de 8 min (tiempo de ejecución de 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para obtener el compuesto del título (210 mg, 0,39 mmoles, rendimiento de 34%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,67 - 1,86 (m, 3 H) 1,97 - 2,05 (m, 1H) 3,65 (s, 3 H) 3,67 - 3,81 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 4,14 - 4,17 (m, 1 H) 4,27 - 4,34 (m, 1 H) 4,56 - 4,62 (m, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,96 (re, $J = 8,48$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,86 (d, $J = 2,03$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

25 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(3-hidroxi-2,2,3-trimetilbutoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 118 (320 mg, 0,593 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,118 mL, 2,97 mmoles). La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y después se sofocó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando una Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, gradiente de 15 a 100% de hexano en disolvente B, disolvente B = trietilamina al 5%, MeOH al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (129 mg, 40%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 1,22 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,69 - 1,85 (m, 3 H) 1,95 - 2,03 (m, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,88 (s, 2 H) 4,15 - 4,18 (m, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 4,56 (dd, $J = 15,27, 2,97$ Hz, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 2 H) 7,52 (dd, $J = 8,53, 2,18$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J = 1,98$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

40 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45 A una solución de (S)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (0,25 g, 2,2 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió NaH (0,23 g, 5,8 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 86D (0,60 g, 1,5 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas y a continuación se dejó agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron un equivalente adicional de la (S)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona y dos equivalentes de NaH. La mezcla se dejó agitando a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,62 g, 1,2 mmoles, rendimiento de 84%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 4 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,12 - 2,30 (m, 1 H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H) 2,57 - 2,72 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,80 (t, $J = 9,7$ Hz, 1 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 4,31 - 4,40 (m, 3 H) 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,51 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H) 7,82 (s, 1 H) 8,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 507 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₆H₃₃F₃N₄O₃: Calc.: C, 61,65; H, 6,57; N, 11,06; Encontrado: C, 61,26; H, 6,68; N, 11,01.

Ejemplo 121

60 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-nitrobenzamida

Ejemplo 121A

N-{(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden}-2-fluoro-5-nitrobenzamida

Una solución del Ejemplo 89F (0,3 g, 1,096 mmoles) en THF (5 mL) se añadió 2-fluoro-5-nitrobenzoico (0,426 g, 2,301 mmoles), trietilamina (0,765 mL, 5,48 mmoles), y solución de anhídrido propilfosfónico (1,631 mL, 2,74 mmoles) se agitó durante la noche. La solución de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[™] (SiO₂, disolvente B al 15-100% en hexano, disolvente B = trietilamina al 5%, MeOH al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 1,014 mmoles, rendimiento de 93%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,76 - 1,90 (m, 3 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,22 - 4,26 (m, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 4,55 - 4,62 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,17 (t, *J* = 9,32 Hz, 1 H) 8,19 (ddd, *J* = 8,72, 3,97, 3,57 Hz, 1 H) 8,95 (dd, *J* = 6,35, 3,17 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 121B

3-[2-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó y se aisló con un rendimiento de 60% como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución del Ejemplo 121A por el Ejemplo 1E, y mediante la sustitución del Ejemplo 81D por (R)-[2-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,71 - 1,87 (m, 3 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 3,69 - 3,79 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,26 - 4,35 (m, 1 H) 4,53 - 4,59 (m, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 2 H) 8,17 (dd, *J* = 8,92, 2,97 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 122A

4-metilbencenosulfonato de 3-metoxipropilo

A una solución de 3-metoxipropan-1-ol (15,9 mL, 166 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 mL) y piridina (50 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (1,0 g, 8,3 mmoles) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (31,7 g, 166 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación se sofocó con HCl acuoso al 5% (20 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (31 g, 127 mmoles, rendimiento 76%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 262 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 122B

3-*terc*-butil-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-5-amina

A una solución del Ejemplo 122A (31 g, 127 mmoles) en EtOH (150 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (8,0 mL, 165 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (20,7 g, 165 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (11,4 g, 54,0 mmoles, rendimiento 42,5%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 212 (M+H)⁺.

Ejemplo 122C

N-(3-*terc*-butil-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del Ejemplo 122B (11,4 g, 54,0 mmoles) y Et₃N (22,6 mL, 162 mmoles) en CH₂Cl₂ (130 mL) a 0°C se le añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (8,3 mL, 59,3 mmoles) gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 20 min. El baño de hielo se retiró una vez completada la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 40%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (16,2 g, 52,7 mmoles, rendimiento de 98%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 122D

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden] 2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una solución del Ejemplo 122C (16,2 g, 52,7 mmoles) en tolueno (100 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (8,7 mL, 79 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se dejó agitando durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua (30 mL) y se añadió acetona (~ 150 mL) hasta que la solución se volvió homogénea. Esta solución se dejó agitando durante 30 minutos y después se añadió NH₄OH concentrado (30 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró parcialmente a presión reducida, se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hex al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (13,1 g, 40,7 mmoles, rendimiento de 77%). MS (DCI/NH₃) m/z 322 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 122E

5-*terc*-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-imina

20 A una solución del Ejemplo 122D (13,1 g, 40,7 mmoles) en MeOH (60 mL) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (8,1 g, 204 mmoles) en agua (15 mL). La mezcla se calentó a 50°C y se dejó agitando durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8,6 g, 38,0 mmoles, rendimiento de 93%). MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 122F

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 122E (1,3 g, 5,9 mmoles) y Et₃N (2,5 mL, 17,7 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,89 mL, 5,9 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL) y EtOAc (15 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 3,2 mmoles, rendimiento de 54%). MS (DCI/NH₃) m/z 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 122G

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

45 A una solución del Ejemplo 81D (0,20 g, 2,166 mmoles) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,49 g, 4,3 mmoles). La mezcla se dejó agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió mediante una cánula una solución del Ejemplo 122F (0,60 g, 1,4 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 0,87 mmoles, rendimiento de 60%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 1,93 - 2,05 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,35 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,03 (s, 2 H) 4,36 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 6,17 (s, 1 H) 7,00 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,51 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 486 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₄F₃N₃O₄: Calc.: C, 59,37; H, 7,06; N, 8,65; Encontrado: C, 59,47; H, 7,09; N, 8,60.

Ejemplo 123

N-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metilpropil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

60 Ejemplo 123A

3-*terc*-butil-1-propil-1*H*-pirazol-5-amina

Una mezcla de oxalato de propilhidrazina (5,0 g, 30,5 mmoles) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (3,8 g, 30,5 mmoles) en 60 mL de etanol absoluto se calentó a 85°C y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH acuoso 2 N. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,4 g, 30 mmoles, rendimiento 98%). MS (ESI⁺) *m/z* 182 [M + H]⁺.

Ejemplo 123B

N-(3-terc-butil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,9 mL, 13,2 mmoles) a una solución de Et₃N (5,5 mL, 39,7 mmoles) y el Ejemplo 123A (2,4 g, 13,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 mL) a 0°C. El baño refrigerante se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (3:1:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (2:2:1:0,2) de gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 300 mL a continuación isocrático para 1000 mL) para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 10,5 mmoles, rendimiento de 79%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 278,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 123C

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden] 2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla del Ejemplo 123B (2,9 g, 10,5 mmoles) y sulfato de dimetilo (3,0 mL, 31,4 mmoles) en tolueno (10 mL) se calentó a 90°C y se agitó durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (1:1:0,2), disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (2:2:1:0,2), gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 100% por encima de 600 mL, isocrático para 600 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 5,2 mmoles, rendimiento de 42%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 292,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 123D

5-terc-butil-1-metil-2-propil-1H-pirazol-3(2H)-imina

A una solución del Ejemplo 123C (1,0 g, 3,4 mmoles) en MeOH (5 mL) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (0,7 g, 17,2 mmoles) en agua (1 mL) y la solución se calentó a 50°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recristalizó en MeOH y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 2,6 mmoles, rendimiento de 75%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 196,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 123E

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una solución de cloruro de oxalilo (3,8 mL, 2 M en CH₂Cl₂) se añadió a una solución del Ejemplo 102B (0,42 g, 2,6 mmoles) en CH₂Cl₂ seguido de dimetilformamida (10 l) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida (2X) para proporcionar el cloruro de ácido. Una solución del Ejemplo 123D (0,5 g, 2,6 mmoles) en THF (5,0 mL) se añadió al cloruro de ácido seguido de Et₃N (2,1 mL, 15,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía (Disolvente A = hexano:EtOAc:Et₃N (2:2:0,2), Disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et₃N (2:2:1:0,2), disolvente A al 100% para 300 mL a continuación disolvente B al 10%/disolvente A para 600 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 1,6 mmoles, rendimiento de 46%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 385,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 123F

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Se añadió t-butóxido de potasio (1,2 mL, 1 M en THF) a una solución del Ejemplo 81D (55 mg, 0,6 mmoles) en THF (0,1 mL). Después de 10 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 123E (0,1 g, 0,29 mmoles) en THF (0,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 20%/CH₂Cl₂ por encima de 900 mL) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,07 mmoles, rendimiento de 25%). RMN H¹ (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 0,94 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,28 (s, 6 H), 1,47 (s, 9 H), 1,70 - 1,87 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,34 (t, J=7,5

Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,24 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 413,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

3-[2-[[[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico

A una solución del Ejemplo 118 (230 mg, 0,426 mmoles) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de sodio (68,2 mg, 1,705 mmoles) en H₂O (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se aciduló con HCl acuoso 2N. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de acetonitrilo de 10% a 100%: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 8 min (tiempo de ejecución de 10 min) a una velocidad de flujo de 40 mL/min para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (61 mg, 22%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, J= 1,59 Hz, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,50 - 1,65 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 4,16 (s, 2 H) 4,53-4,65 (m, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,83 - 7,97 (m, 2 H) 11,13 (b, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 125A

N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Se añadió trietilamina (0,32 mL, 2,3 mmoles) a una solución del Ejemplo 123D (0,15 g, 0,77 mmoles) y cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (0,12 mL, 0,77 mmoles) en THF (2,0 mL). Después de 4 horas la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos:EtOAc:MeOH:Et₃N (4:4:1:0,2) para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 0,70 mmoles, rendimiento de 91%). LCMS (APCI) *m/z* 396,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 125B

N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Se añadió t-butoxido de sodio (0,15 g, 1,6 mmoles) a una solución del Ejemplo 81D (70 mg, 0,78 mmoles) en THF (1 mL). Después de 10 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 125A (0,15 g, 0,4 mmoles) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se repartió entre diclorometano y NaHCO₃. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Hexano: EtOAc:MeOH:Et₃N (8:8:1:0,2)) después se recristalizó en EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 0,22 mmoles, rendimiento de 56%). RMN H¹ (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 0,94 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 1,46 (s, 9 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 3,96 (s, 5 H), 4,26 - 4,33 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 456,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

N-[(3E)-5-*terc*-butil-1-metil-2-propil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[[[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-5-(trifluorometil)benzamida

Se añadió hidruro de sodio (50 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,25 mmoles) a una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (72 mg, 0,62 mmoles) en dimetilformamida (0,5 mL). Después de 10 minutos se añadió una solución del Ejemplo 125A (0,12 g, 0,31 mmoles) en dimetilformamida (1,0 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos:EtOAc:MeOH:Et₃N (4:4:1:0,2) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,10 mmoles, rendimiento de 33%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-*d*₅) δ ppm 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,16 (s, 9 H), 1,57 - 1,64 (m, 2 H), 1,64 - 1,69 (m, 1 H), 1,95 - 2,03 (m, 1 H), 2,27 (ddd, J=16,9, 9,7, 7,3 Hz, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,88 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,31 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,38 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z*

481,2 [M + H]⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₁F₃N₄O₃: C, 59,99; H, 6,50; N, 11,66. Encontrado: C, 59,81; H, 6,45; N, 11,52.

Ejemplo 127

N-[(3E)-5-*terc*-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 127A

4-metilbencenosulfonato de ciclopentilmetilo

A una mezcla de ciclopentilmetanol (8,7 g, 87 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,5 g, 4,3 mmoles) en diclorometano (30 mL) y piridina (30 mL) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (16,6 g, 87 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se diluyó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con NaSO₄, se concentraron y se filtraron a través de un tapón de sílice utilizando hexanos:EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 64,9 mmoles, rendimiento de 76%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 4 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 3,90 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,76 - 7,81 (m, 2 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 272,1 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 127B

3-*terc*-butil-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-5-amina

Se añadió hidrato de hidrazina (4,3 mL, 88 mmoles) a una solución del Ejemplo 127A (15,0 g, 59,0 mmoles) en EtOH absoluto (60 mL). La mezcla se calentó a 85°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (11,1 g, 88 mmoles) y la mezcla se calentó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc al 25%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 24,9 mmoles, rendimiento de 42%). RMN H¹ (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,47 - 1,73 (m, 6 H), 2,28 - 2,48 (m, 1 H), 3,79 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 5,32 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 222,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 127C

N-[3-*terc*-butil-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-5-il] 2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,2 mL, 22,6 mmoles) a una solución a 0°C del Ejemplo 127B (5,0 g, 22,6 mmoles) y trietilamina (9,5 mL, 67,8 mmoles) en diclorometano (15 mL). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc al 10%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 14,2 mmoles, rendimiento de 63%). RMN H¹ (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 1,16 - 1,28 (m, 3 H), 1,28 (s, 9 H), 1,53 - 1,68 (m, 6 H), 2,27 - 2,41 (m, 1 H), 3,89 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 6,15 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 318,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 127D

N-[(3E)-5-*terc*-butil-2-ciclopentilmetil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió sulfato de dimetilo (4,1 mL, 42,5 mmoles) a una solución del Ejemplo 127C (4,5 g, 14,2 mmoles) en tolueno (15 mL) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 90°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Hexanos:EtOAc:MeOH:Et₃N (4: 4:1:0,2)) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 8,3 mmoles, rendimiento de 59%). RMN H¹ (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 1,27 - 1,41 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,51 - 1,68 (m, 4 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,31 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 6,74 (s, 1 H); LCMS (APCI) 332,1 *m/z* [M+H]⁺.

Ejemplo 127E

5-*terc*-butil-2-(clopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-imina

Una solución de hidróxido de sodio (1,7 g, 41,5 mmoles) en agua (2 mL) se añadió a una solución del Ejemplo 127D (2,75 g, 8,3 mmoles) en MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a

temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se cristalizó a partir de MeOH y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 8,1 mmoles, rendimiento de 97%). RMN H^1 (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 1,23 - 1,37 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 1,64 - 1,78 (m, 4 H), 2,17 - 2,44 (m, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,12 (d, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 236 [M + H] $^+$.

Ejemplo 127F

10 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

Una solución de cloruro de oxalilo (2,4 mL, 2 M en CH_2Cl_2) se añadió a una solución del Ejemplo 102B (0,26 g, 1,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) seguido de dimetilformamida (10 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió dos veces y se concentró en tolueno (5 mL) para proporcionar el cloruro de ácido. Se añadió una solución del Ejemplo 127e (0,37 g, 1,6 mmoles) en THF (3 mL) al cloruro de ácido seguido de trietilamina (1,3 mL, 9,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre EtOAc (15 mL) y $NaHCO_3$ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , Disolvente A = hexano:EtOAc:Et $_3N$ (2:2:0,2), Disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et $_3N$ (2:2:1:0,2), disolvente A al 100% para 150 mL a continuación, disolvente B al 25%/disolvente A al 75% para 300 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 0,65 mmoles, rendimiento de 42%). RMN H^1 (500 MHz, Piridina- d_5) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,34 - 1,43 (m, 4 H), 1,4 - 1,54 (m, 9 H), 1,57 - 1,65 (m, 2 H), 2,24 - 2,37 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,20 (s, 2 H), 4,33 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,69 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 383,1 [M + H] $^+$.

25 Ejemplo 127G

30 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopentilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Se añadió t-butoxido de sodio (0,25 g, 2,6 mmoles) a una solución del Ejemplo 81D (0,12 g, 1,4 mmoles) en THF (2,0 mL). Después de 10 minutos, se añadió el Ejemplo 127F (0,25 g, 0,65 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y $NaHCO_3$ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , Disolvente A = hexano:EtOAc:Et $_3N$ (2:2:0,2), Disolvente B = hexano:EtOAc:MeOH:Et $_3N$ (2:2:1:0,2), gradiente de disolvente A al 100% a disolvente B al 50%/disolvente A por encima de 600 mL) después se recristalizó en EtOAc y hexano para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 0,38 mmoles, rendimiento de 58%). RMN H^1 (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,32 1,44 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,57 - 1,72 (m, 6 H), 2,30 - 2,43 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,28 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J=8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 453,1 [M + H] $^+$. Análisis calculado para $C_{26}H_{36}N_4O_3$: C, 69,00; H, 8,02; N, 12,38. Encontrado: C, 69,10; H, 7,96 N, 12,24.

Ejemplo 128

45 5-bromo-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 128A

50 5-bromo-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó y se aisló con un rendimiento de 64% utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 121A, mediante la sustitución del ácido 2-fluoro-5-bromobenzoico por el ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,89 (m, 1H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 3,68 - 3,81 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,18 - 2,24 (m, 1 H) 4,30 - 4,39 (m, 1 H) 4,51 4,58 (m, 1 H) 6,92 (dd, $J= 10,17, 8,82$ Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,38 (ddd, $J= 8,65, 4,24, 2,71$ Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J= 6,44, 2,71$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 438 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 128B

5-bromo-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó y aisló con un rendimiento de 38% como se ha descrito en el Ejemplo 1F, mediante la sustitución del Ejemplo 128A por el Ejemplo 1E, y el Ejemplo 81D por (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,09 - 4,20 (m, 1 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,47 - 4,55 (m, 1 H) 6,81 - 6,84 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,33 - 7,36 (m, 1 H) 7,90 - 7,91 (m, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 509 (M+H) $^+$. Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BRN}_3\text{O}_4 \cdot 0,8 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,13; H, 6,86; N, 8,04; Encontrado: C, 55,12; H, 6,76; N, 7,98.

Ejemplo 129

10 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilbenzamida

Ejemplo 129A

15 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-metilbenzamida

A una solución del Ejemplo 113C (0,30 g, 1,4 mmoles) y Et_3N (0,56 mL, 4,1 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-metilbenzoilo (0,23 g, 1,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et $_3\text{N}$ 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,24 g, 0,67 mmoles, rendimiento de 50%). MS (ESI $^+$) m/z 358 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 129B

N-(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metilbenzamida

30 A una solución del Ejemplo 81D (0,091 g, 1,0 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (0,23 g, 2,0 mmoles). La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y seguidamente se añadió el Ejemplo 129A (0,24 g, 0,67 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas después se calentó a 55°C y se agitó durante 96 horas. La mezcla se sofocó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et $_3\text{N}$ 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 0,047 mmoles, rendimiento de 7%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 1,83 - 1,93 (m, 4 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,67 - 2,81 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,40 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 428 (M+H) $^+$.

Ejemplo 130

45 2-[2-(acetilamino)etoxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución de N-acetiletanolamina (0,18 mL, 1,9 mmoles) en THF (7 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (0,22 g, 1,9 mmoles). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 45 minutos a continuación se añadió una solución del Ejemplo 86D (0,40 g, 0,97 mmoles) en THF (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et $_3\text{N}$ 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,27 g, 0,55 mmoles, rendimiento de 56%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,88 - 1,98 (m, 4 H) 1,95 (s, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 2 H) 2,69 - 2,85 (m, 1 H) 3,58 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,18 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,43 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 495 (M+H) $^+$; Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: Calc.: C, 60,72; H, 6,73; N, 11,33; Encontrado: C, 60,75; H, 6,84; N, 11,42.

60 Ejemplo 131

5-(aminosulfonil)-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 131A

5-(aminosulfonil)-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluorobenzamida

- 5 A una solución del Ejemplo 113C (0,43 g, 1,9 mmoles) y ácido 2-fluoro-5-sulfamoilbenzoico (enammina, 0,47 g, 2,1 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió Et₃N (0,68 mL, 4,9 mmoles) seguido de fosfonato de dietilo (0,44 mL, 2,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,26 g, 0,62 mmoles, rendimiento de 32%). MS (DCI/NH₃) m/z 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 131B

- 15 5-(aminosulfonil)-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilproxi)benzamida

- 20 A una solución del Ejemplo 81D (0,083 g, 0,92 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (0,21 g, 1,8 mmoles). La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y seguidamente se añadió el Ejemplo 131A (0,26 g, 0,62 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,20 g, 0,41 mmoles, rendimiento de 66%). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 1,81 - 1,95 (m, 4 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,66 - 2,83 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,41 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,17 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₆N₄O₅S·0,3 H₂O: Calculado: C, 58,88; H, 7,41; N, 11,25; Encontrado: C, 57,81; H, 7,47; N, 11,12.

Ejemplo 132

3-[[[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]amino]carbonil]-4-(2-hidroxi-2-metilproxi)benzoato de metilo

- 35 En una botella de presión de 50 mL, a una solución de 128B (180 mg, 0,354 mmoles) en MeOH (5 mL) se le añadieron PdCl₂·2CH₂Cl₂ (13 mg, 0,018 mmoles) y trietilamina (0,099 mL, 0,71 mmoles). La mezcla se presurizó con monóxido de carbono (4,22 kg/cm²), y se agitó durante 4 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se filtró. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un Intelliflash280 Analogix[®] (SiO₂, disolvente B al 15-100% en hexano, disolvente B = trietilamina al 5%, MeOH al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 50%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 1,71 - 1,87 (m, 3 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 2 H) 3,87 (s, 6 H) 4,04 (s, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,27 - 4,39 (m, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 1 H) 6,96 (d, J= 8,48 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,97 (dd, J= 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 8,51 (d, J= 2,03 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[3-(metiltio)propoxil-5-trifluorometil]benzamida

- 50 A una solución de metionol (0,19 mL, 1,8 mmoles) en THF (7 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,41 g, 3,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añadió una solución del Ejemplo 86D (0,50 g, 1,2 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se agitó durante 2 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,55 g, 1,1 mmoles, rendimiento de 91%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,85 - 1,95 (m, 4 H) 1,99 - 2,19 (m, 5 H) 2,08 (s, 3 H) 2,68 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,19 (t, J=5,4 Hz, 2 H) 4,32 (d, J=6,1 Hz, 2 H) 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,50 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 498 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₂S: Calc.: C, 60,34; H, 6,89; N, 8,44; Encontrado: C, 60,43; H, 6,91; N, 8,42.

Ejemplo 134

N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetilo-1-metilo-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[3-(metilsulfonil)propoxi]-5-

(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 133 (0,43 g, 0,86 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,58 g, 2,6 mmoles) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después la mezcla se sofocó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,33 g, 0,62 mmoles, rendimiento de 72%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,83 - 1,95 (m, 4 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,27 - 2,41 (m, 2 H) 2,57 - 2,72 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 4,33 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,95 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,51 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 530 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₄S: Calc.: C, 56,70; H, 6,47; N, 7,93; Encontrado: C, 56,78; H, 6,43; N, 8,01.

Ejemplo 135

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 135A

4-metilbencenosulfonato de 4,4,4-trifluorobutilo

A una solución de 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (5,0 g, 39,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) y piridina (20 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,24 g, 2,0 mmoles) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (7,4 g, 39,0 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se sofocó con HCl acuoso al 5% (20 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 75% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (5,0 g, 17,7 mmoles, rendimiento de 45%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,06 - 2,24 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 4,09 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 135B

3-terc-butil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-5-amina

A una solución del Ejemplo 135A (5 g, 17,7 mmoles) en EtOH (50 mL) se le añadió hidrato de hidrazina (1,1 mL, 23,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo (85°C) y se dejó agitando durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (2,9 g, 23,0 mmoles) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo (85°C) y se agitó durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se le añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50% en EtOAc a EtOAc al 100% a EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (2,0 g, 8,1 mmoles, rendimiento de 46%). MS (ESI⁺) m/z 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 135°C

N-[3-terc-butil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-5-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 135B (2,0 g, 8,1 mmoles) y Et₃N (3,4 mL, 24,3 mmoles) en THF (40 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,2 mL, 8,1 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 h después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (2,9 g, 6,5 mmoles, rendimiento de 80%). MS (ESI⁺) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 135D

N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-fluoro-5-trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 135°C (1,7 g, 3,9 mmoles) en tolueno (15 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (0,64 mL, 5,8 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y acetona (50 mL). Esta solución se dejó agitando durante 30 minutos y

después se añadió NH₄OH concentrado (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera (10 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 80%/EtOAc a EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 2,9 mmoles, rendimiento de 74%). MS (ESI⁺) m/z 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 135E

10 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-(trifluorometil)benzamida

15 A una solución del Ejemplo 81D (0,15 g, 1,7 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (0,37 g, 3,3 mmoles). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 45 minutos y a continuación se añadió el Ejemplo 135D (0,50 g, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,45 g, 0,86 mmoles, rendimiento de 78%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,89 - 2,04 (m, 2 H) 2,09 - 2,33 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,34 (t, J = 7,3 Hz, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 7,00 (d, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 524 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₁F₆N₃O₃: Calc: C, 55,06; H, 5,97; N, 8,03; Encontrado: C, 55,00; H, 6,02; N, 8,01.

Ejemplo 136

N-((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden)-2-[(2-hidroxi-propil)tio]-5-(trifluorometil)benzamida

30 Una mezcla del Ejemplo 81C (400 mg, 1 mmoles), 1-mercaptopropan-2-ol (277 mg, 3 mmoles) y carbonato de potasio (415 mg, 3 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 50°C durante 16 horas. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía proporcionó 320 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,15 1,24 (m, 3 H), 1,27 - 1,44 (m, 11 H), 1,54 - 1,79 (m, 2 H), 2,68 - 3,07 (m, 2 H), 3,76 - 3,94 (m, 4 H), 4,27 - 4,45 (m, 2 H), 4,94 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 1 H), 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 472 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₃H₃₂F₃N₃O₂S: C, 58,58 H, 6,84 N, 8,91. Encontrado: C, 58,57 H, 6,96 N, 8,77.

Ejemplo 137

40 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)tio]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 137A

45 etanotioato de S-2-hidroxi-2-metilpropilo

50 A una mezcla de 1-cloro-2-metil-2-ol (2,2 g, 20,26 mmoles) y etanotioato de potasio (6,94 g, 60,8 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió 100 mg de bromuro de sodio y el resultante mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,4 g del compuesto del título.

Ejemplo 137B

55 1-mercapto-2-metil-2-ol

Una mezcla del Ejemplo 137A (2,9 g, 19,57 mmoles) e hidróxido de potasio acuoso 1 N (41 mL, 41 mmoles) en MeOH (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se aciduló a pH 4 y después se llevó a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso. La solución se extrajo con EtOAc para proporcionar 2,15 g del compuesto del título.

Ejemplo 137C

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)tio]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 81C (400 mg, 1 mmoles), 1-mercapto-2-metil-2-ol (213 mg, 2 mmoles) y terc-butóxido de potasio (225 mg, 2 mmoles) en dimetilacetamida (10 mL) se calentó a 100°C durante 12 horas. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, eluyente: EtOAc-MeOH 9: 1) proporcionó 125 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,90 (t, J= 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 6 H), 1,31 - 1,42 (m, 11 H), 1,58 - 1,81 (m, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,30 - 4,43 (m, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,40 - 7,65 (m, 2 H), 8,21 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 486 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₄F₃N₃O₂S: C, 59,36 H, 7,06 N, 8,65. Encontrado: C, 59,27 H, 6,74 N, 8,40.

10 Ejemplo 138

N-((3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-nitrobenzamida

15 Ejemplo 138A

N- (5-terc-butil-2-butil-1-metil-1H-pirazol-3 (2H) iliden)-2-fluoro-5-nitrobenzamida

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 27G mediante la sustitución del Ejemplo 108C por el Ejemplo 27F y cloruro de 2-fluoro-5-nitrobenzoilo por 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J= 7,34 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,37 - 1,49 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 4,29 - 4,38 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,17 (t, J= 9,32 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J= 9,02, 3,42 Hz, 1 H), 8,97 (dd, J= 6,54, 2,97 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 377 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 138B

N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-nitrobenzamida

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 81E mediante la sustitución del Ejemplo 138A por el Ejemplo 81C. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, J= 7,14 Hz, 3 H), 1,23 (s, 6 H), 1,43 (s, 9 H), 1,58 (s, 2 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 4,25 - 4,33 (m, 2 H), 6,99 (t, J= 4,36 Hz, 2 H), 8,17 (dd, J= 8,92, 2,97 Hz, 1 H), 8,75 (d, J= 3,17 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 447 (M+H)⁺, 445 (M-H)⁻.

Ejemplo 139

35 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

Ejemplo 139A

40 N- [(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-fluorobenzamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 27G con un rendimiento de 83%, sustituyendo cloruro de 5-ciano-2-fluorobenzoilo por cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40 - 0,57 (m, 4 H), 1,12 - 1,28 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 3,94 (s, 3 H), 4,24 (d, J= 7,12 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,38 (dd, J= 10,17, 8,48 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1H), 8,15 (dd, J= 6,95, 2,20 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 355 (M+H)⁺, 353 (M-H)⁻.

Ejemplo 139B

50 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-ciano-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 81E mediante la sustitución del Ejemplo 139A por el Ejemplo 81C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 - 0,56 (m, 4 H), 1,14 (s, 6 H), 1,15 - 1,25 (m, J= 7,12, 7,12 Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 3,88 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,20 (d, J= 7,12 Hz, 2 H), 5,28 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 7,18 (d, J= 8,82 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J= 8,48, 2,37 Hz, 1 H), 7,79 (d, J= 2,37 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 425 (M+H)⁺, 423 (M-H)⁻.

Ejemplo 140

60 2-[(2-amino-2-oxoetil)tio]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 81C (400 mg, 1 mmoles), 2-mercaptoacetamida (183 mg, 2 mmoles) y carbonato de potasio (277 mg, 2 mmoles) en DMA (10 mL) se calentó a 50°C durante 14 horas. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a

presión reducida. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc-MeOH: 9:1) proporcionó 235 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 - 1,02 (m, 3 H), 1,27 - 1,44 (m, 11 H), 1,56 - 1,78 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,27 - 4,50 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,41 - 7,73 (m, 3 H), 8,32 (d, J= 2,0 Hz, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 471 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₉F₃N₄O₂S • 0,25H₂O: C, 55,62 H, 6,26 N, 11,79. Encontrado: C, 55,46 H, 6,32 N, 11,50.

Ejemplo 141

2-(((Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil-4-(trifluorometil)fenoxicarbamato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 7B (121 mg, 0,3 mmoles), hidroxycarbamato de terc-butilo (44 mg, 0,33 mmoles) y una solución 1 N de terc-butóxido de potasio en THF (0,3 mL, 0,3 mmoles) se combinaron en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético para ajustar la acidez a pH 5 y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Hexano-EtOAc: 2:1) para proporcionar 100 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J= 7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,53 (m, 20 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 4,38 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 7,46 (d, J= 9,1 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,19 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 11,03 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 1E (170 mg, 0,4 mmoles) e hidrocloreuro de N-terc-butilhidroxilamina (Aldrich, 100 mg, 0,8 mmoles) en THF (25 mL) se le añadió gota a gota terc-butóxido de potasio 1N en THF (0,6 mL, 0,6 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc-MeOH: 12:1) para proporcionar 150 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H), 1,55 - 2,02 (m, 4 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 4,36 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,45 - 7,81 (m, 3 H); MS (DCI/NH₃) m/z 497 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₅H₃₅F₃N₄O•0,5H₂O: C, 59,39 H, 7,18 N, 11,08. Encontrado: C, 59,35 H, 7,28 N, 10,55.

Ejemplo 143

N-(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden-2-[2-(4-fluorobenzoi)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 191, sustituyendo isonicotinohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida, RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (t, 3 H), 1,29 - 1,48 (m, 11 H), 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 4,43 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,69 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,95 - 8,08 (m, 2 H), 8,56 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

N-(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden-2-isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 7B (807 mg, 2 mmoles) y N-isopropilhidroxilamina (300 mg, 4 mmoles) en THF (20 mL) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio 1N (2,5 mL, 2,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó de 0 a 5°C durante 1 hora. Después de añadir ácido acético para ajustar la acidez a pH 5, las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexanos-CH₂Cl₂ 2:1) para proporcionar 120 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,06 (d, J= 6,3 Hz, 6 H), 1,23 - 1,43 (m, 11 H), 1,69 - 1,92 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 4,36 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 459 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₁H₂₉F₃N₄O₂S: C, 55,01 H, 6,37 N, 12,22. Encontrado: C, 55,17 H, 6,37 N, 11,87.

Ejemplo 145

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-(Z)-3-butil-5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 145A

2-fluoro-N-(5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7A sustituyendo 5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (WO2009048936) por 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. MS (DCI/NH₃) m/z 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 145B

5

(Z)-N-(3-butil-5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7B mediante la sustitución del Ejemplo 145A por el Ejemplo 7A. MS (DCI/NH₃) m/z 402 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 145C

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 mediante la sustitución del Ejemplo 145B por el Ejemplo 7B. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,94 - 1,02 (m, 4 H) 1,20 (s, 3 H) 1,21 (s, 9 H) 1,35 - 1,45 (m, 2 H) 1,57 (s, 3 H) 1,79 - 1,99 (m, 2 H) 4,37 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 5,71 (s, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,85, 2,44 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 471 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 146

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butilciclopropilmetil]-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 46 con un rendimiento de 90%, sustituyendo N-terc-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de t-butilhidroxilamina asequible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) por pirazin-2-ilmetanol. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,36 - 0,52 (m, 4 H), 1,09 (s, 9 H), 1,13 - 1,25 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 3,90 (s, 3 H), 4,18 (d, *J*=6,78 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 467 (M+H)⁺, 465 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 147

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

35

Ejemplo 147A

4-metilbencenosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo

40

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 114A, sustituyendo ciclopentilmetanol por (tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol.

Ejemplo 147B

45

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 7A (1,5 g, 4,32 mmoles), el Ejemplo 147A (2,34 g, 8,64 mmoles), carbonato de potasio (1,19 g, 8,64 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (20 mg, 0,6 mmoles), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 mg, 0,05 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (20 mg, 0,08 mmoles) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 480 mg del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 446 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 147C

55

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

60

Una mezcla del Ejemplo 147B (445 mg, 1 mmoles), N-terc-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de N-terc-butilhidroxilamina asequible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico, 178 mg, 2 mmoles) y terc-butóxido de potasio 1 N en THF (1,5 mL, 1,5 mmoles) en THF (15 mL) se agitó a 40°C durante 30 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Hexanos-Et₂O: 4:1) para proporcionar 75 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 -1,17 (m, 9 H), 1,29 - 1,51 (m, 14 H), 1,62 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 1,79 (s, 1 H), 3,78 - 3,91 (m, 2 H), 4,22 (dd, J= 13,7, 4,2 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J=13,7, 8,3 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,72 - 7,86 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 515 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₃F₃N₄O₃S: C, 56,02 H, 6,46 N, 10,89. Encontrado: C, 56,11 H, 6,64 N, 10,94.

Ejemplo 148

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(E)-terc-butildiazenil]-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 7B (807 mg, 2 mmoles), hidrocloreto de terc-butilhidrazina (374 mg, 3 mmoles) y carbonato de potasio (550 mg, 4 mmoles) en DMF (30 mL) se calentó a reflujo a 50°C durante 14 horas. La mezcla se vertió a continuación en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano-Et₂O: 9:1) para proporcionar 340 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,99 (m, 3 H), 1,21 - 1,47 (m, 20 H), 1,72 - 1,91 (m, 2 H), 4,33 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 470 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₃₀F₃N₅OS: C, 56,27 H, 6,44 N, 14,91. Encontrado: C, 56,49 H, 6,59 N, 14,57.

Ejemplo 149

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

A una solución del Ejemplo 81C (0,45 g, 1,1 mmoles) e hidrocloreto de N-(terc-butil)hidroxilamina (0,28 g, 2,3 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (0,19 g, 1,7 mmoles). La mezcla se templó a 40°C y se agitó durante 18 horas después se añadió terc-butóxido de potasio adicional (0,40 g). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional, después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 50% hexanos/EtOAc después EtOAc al 100%, después EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0.1) proporcionó el compuesto del título (0,41 g, 0,88 mmoles, rendimiento de 78%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,20 (s, 9 H) 1,34 - 1,43 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,27 (dd, J=7,5 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,46 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 469 (M+H)⁺; Análisis calculado para C₂₄H₃₅F₃N₄O₂: Calc: C, 61,52; H, 7,53; N, 11,96; Encontrado: C, 61,18; H, 7,26; N, 11,92.

Ejemplo 150

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden-5-trifluorometil]-2-(((1E)-1,2,2-trimetilpropiliden)amino)oxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 7B (680 mg, 1,69 mmoles), oxima de (E)-3,3-dimetilbutan-2-ona (388 mg, 3,37 mmoles) y una solución 1N de terc-butóxido de potasio (2,5 mL, 2,5 mmoles) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa de acetato se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano-Et₂O: 9:1) para proporcionar 700 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16 - 1,21 (m, 9 H), 1,24 - 1,44 (m, 11 H), 1,74 - 1,88 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 4,36 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 151A

(Z)-N-(5-terc-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 7A (400 mg, 1,15 mmoles), carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmoles) y 4-bromobutanonitrilo (170 mg, 1,15 mmoles) en tolueno (8 mL) y dioxano (2 mL) se trató con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,74 mg, 8,06 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (2,98 mg, 8,06 mmoles) y yoduro de tetraetilamonio (296 mg, 1,152 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 151B

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

5 A una solución de N-terc-butilhidroxilamina (133 mg, 1,50 mmoles) (preparada a partir de acetato de N-terc-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) en THF anhidro (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (53,9 mg, 1,35 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió una solución del Ejemplo 151A (310 mg, 0,75 mmoles) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a 22°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix®™ (Hexanos-EtOAc: gradiente al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 2,23 - 2,37 (m, 2 H), 2,48 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 4,54 (t, J= 6,5 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 7,61 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

20 Ejemplo 152A
(Z)-N-(5-terc-butil-3-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida
25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151A, sustituyendo 1-bromo-2-metilpropano por 4-bromobutanonitrilo. LC/MS m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 152B

30 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151B, mediante la sustitución del Ejemplo 152A por el Ejemplo 151A. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,22 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 2,30 - 2,46 (m, 1 H), 4,22 (d, J= 7,1 Hz, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,59 (dd, J= 8,6,2,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

40 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 153A

45 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)iliden]-2-fluoro-5-trifluorometil)benzamida
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, mediante la sustitución del Ejemplo 69C por el Ejemplo 1C. LC/MS m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 153B

50 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida
55 A una solución de N-terc-butilhidroxilamina (145 mg, 1,62 mmoles) (preparada a partir de acetato de N-terc-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) en THF anhidro (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (58,4 mg, 1,46 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 153A (350 mg, 0,81 mmoles) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix®™ (Hexanos-EtOAc: gradiente de 0-50%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 1,74 - 1,89 (m, 1 H), 1,88 - 2,08 (m, 3 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H), 4,29 (dd, J= 12,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,45 - 4,63 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 7,59 (dd, J= 8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J= 2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

2-[(acetilamino)oxi]-N-(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

- 5 A una solución de N-hidroxiacetamida (130 mg, 1,74 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (55,5 mg, 1,39 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución del Ejemplo 7B (280 mg, 0,70 mmoles) en THF (4 mL) y la reacción se agitó a 30°C durante 8 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Intelliflash280 Analogix®™ (Hexanos-EtOAc: gradiente al 0-50%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 (t, J= 7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 1,37 - 1,43 (m, 9 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 4,37 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 7,39 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, J= 8,5 Hz, 1 H), 8,21 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 11,90 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 155

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

- 20 A una solución del Ejemplo 86D (0,52 g, 1,3 mmoles) y N-(terc-butil)hidroxilamina (Aldrich, 0,32 g, 2,5 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió terc-butoxido de potasio (0,57 g, 5,1 mmoles). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc: MeOH: Et₃N 9 1:0,1) proporcionó el
- 25 compuesto del título (0,10 g, 0,21 mmoles, rendimiento de 16%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 9 H) 1,41 (s, 9 H) 1,84 - 1,99 (m, 4 H) 1,98 - 2,07 (m, 2 H) 2,58 2,76 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,46 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 481 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₅H₃₅F₃N₄O₂: Calc: C, 62,48; H, 7,34; N, 11,66; Encontrado: C, 62,19; H, 7,12; N, 11,48.
- 30

Ejemplo 156

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

- 35 A una solución de N-(terc-butil) hidroxilamina (Aldrich, 0,29 g, 2,3 mmoles) y una solución del Ejemplo 87D (0,51 g, 1,2 mmoles) en THF (10 mL) se les añadió terc-butoxido de potasio (0,65 g, 5,8 mmoles). La mezcla se calentó a 40°C durante 16 horas y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc: MeOH: Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,32 g, 0,63 mmoles, rendimiento de 54%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (s, 9 H) 1,42 (s, 9 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,46 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 5,70 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,49 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 509 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₃H₃₀F₆N₄O₂: Calc: C, 54,33; H, 5,95; N, 11,02; Encontrado: C, 54,39; H, 5,79; N, 11,01.
- 40
- 45

Ejemplo 157

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2E)-1-butil-4-terc-butilpiridin-2(1H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

- 50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 92C sustituyendo N-terc-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de N,N-terc-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) por el Ejemplo 81D. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,96 (t, J= 7,32 Hz, 3 H) 1,19 (s, 9 H) 1,30 (s, 9 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,78- 1,88 (m, 2 H) 4,12 - 4,30 (m, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 6,58 (dd, J= 7,02, 2,14 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 (dd, J= 8,70, 1,98 Hz, 1 H) 7,69 (d, J= 8,85 Hz, 1 H) 8,12 (d, J= 2,14 Hz, 1 H) 8,23 (d, J= 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 466 (M+H)⁺.
- 55

60 Ejemplo 158

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 158A

N-[(2*Z*)-5-*terc*-butil-3-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7B sustituyendo 1-bromo-2-metoxietano por 1-yodobutano.

5 Ejemplo 158B

2-(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(2*Z*)-5-*terc*-butil-3-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34 mediante la sustitución del Ejemplo 158A por el Ejemplo 7B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 - 1,16 (m, 9 H), 1,39 (s, 9 H), 3,22 - 3,29 (m, 3 H), 3,80 (t, $J=5,4$ Hz, 2 H), 4,53 (t, $J=5,4$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,67 - 7,89 (m, 2 H), 8,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H). EM (DCI) m/z 475 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{21}H_{29}F_3N_4O_3S$ C, 53,15; H, 6,16; N, 11,81. Encontrado C, 52,97 H, 6,12 N, 11,53.

15 Ejemplo 159

N-[(3*E*)-2-butyl-5-*terc*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución del Ejemplo 81C (0,51 g, 1,3 mmoles) e hidrocloreto de *N*-isopropilhidroxilamina (0,29 g, 2,6 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,43 g, 3,8 mmoles). La mezcla se templó a 40°C durante 18 horas a continuación se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos al 50%/EtOAc a continuación EtOAc al 100% a continuación EtOAc:MeOH:Et₃N 9:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (0,11 g, 0,24 mmoles, rendimiento de 19%). RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,11 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H) 1,33 - 1,49 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 3,43 - 3,59 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,28 (dd, $J=7,1$ Hz, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,48 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 455 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{23}H_{33}F_3N_4O_2$: Calc: C, 60,78; H, 7,32; N, 12,33; Encontrado: C, 60,87; H, 7,37; N, 12,16.

30 Ejemplo 160

2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(2*E*)-1-butyl-5-*terc*-butilpiridin-2(1*H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

35 Ejemplo 160A

5-*terc*-butil-1-butylpiridin-2(1*H*)-imina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 92A sustituyendo 5-*terc*-butylpiridin-2-amina por 4-*terc*-butylpiridin-2-amina. MS (DCI/NH₃) m/z 207 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 160B

N-[(2*E*)-1-butyl-5-*terc*-butylpiridin-2(1*H*)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 92B mediante la sustitución del Ejemplo 160A por el Ejemplo 92A. MS (DCI/NH₃) m/z 397 (M+H) $^+$.

Ejemplo 160C

50 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(2*E*)-1-butyl-5-*terc*-butylpiridin-2(1*H*)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 92C mediante la sustitución del Ejemplo 160B por el Ejemplo 92B. RMN H^1 (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 0,97 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,20(s,9H) 1,29(s,9H) 1,35 1,48 (m, 2 H) 1,75 1,94 (m, 2 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 5,80 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J=8,70, 1,98$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,75 (m, 2 H) 8,14 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=9,46$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 466 (M+H) $^+$.

Ejemplo 161

60 2-[(*terc*-butilamino)oxi]-*N*-[(3*E*)-5-*terc*-butil-1-metil-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-iliden]-5-cianobenzamida

Una mezcla de *N*-*terc*-butylhidroxilamina (preparada a partir de hidrocloreto de *N*-*terc*-butylhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) (0,2 g, 1,6 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (0,46 g, 4,7 mmoles) en THF (2 mL) se agitó

durante 10 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 90A (0,2g, 0,5 mmoles) en THF (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ saturado (1 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano:EtOAc:Et₃N (1:3:0,2) isocrático para 600 mL) a continuación se recrystalizó en EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,27 mmoles, rendimiento de 51%). RMN H¹ (500 MHz, Piridina-d₅) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 1,31 (s, 9 H), 1,50 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,68 (m, 1 H), 1,71 - 1,79 (m, 1 H), 3,53 - 3,59 (m, 1 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,21 (qd, J=6,7,3,1 Hz, 1 H), 4,38 (dd, J=15,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J=15,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,65 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 454,4 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₅H₃₅N₅O₃: C, 66,20; H, 7,78; N, 15,44. Encontrado : C, 66,06; H, 7,78; N, 15,02.

Ejemplo 162

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-clorobenzamida

Ejemplo 162A

(E)-N'-(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

Una mezcla de 5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Aldrich) (10,0 g, 63,6 mmoles) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (26,3 mL, 197 mmoles) en 200 mL de tolueno se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano. El sólido se recogió mediante filtración (lavado de hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 162B

bromuro de (E)-5-terc-butil-3-butil-2-((dimetilamino)metilenoamino)-1,3,4-tiadiazol-3-io

A una suspensión del Ejemplo 162A (1,00 g, 4,71 mmoles) en tolueno (10 mL) se le añadió 1-bromobutano (0,56 mL, 5,18 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. El sólido se recogió mediante filtración (lavado de hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,23 - 1,36 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,70 - 1,84 (m, 2 H), 3,22 (s, 6 H), 4,29 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H).

Ejemplo 162C

5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-imina

A solución del Ejemplo 162B (4 g, 11,45 mmoles) en HCl 1N (12,6 mL) se calentó a 65°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter (2 X 20 mL). La fase acuosa se neutralizó a pH 7 con amoníaco concentrado y se extrajo con éter (2 X 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (Hexanos-EtOAc: 0-80%) para producir el compuesto del título. LC/MS m/z 214 (M+H)⁺.

Ejemplo 162D

(Z)-N-(5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)-5-cloro-2-fluorobenzamida

A una mezcla del Ejemplo 162C (250 mg, 1,17 mmoles), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (179 mg, 1,17 mmoles), hidrocloreto de N₁-((etilimino)metileno)-N₃,N₃-dimetilpropan-1,3-diamina (225 mg, 1,17 mmoles), ácido 5-cloro-2-fluorobenzoico (205 mg, 1,17 mmoles) en 8 mL de THF se le añadió trietilamina (163 μL, 1,17 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. El extracto orgánico se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ utilizando un Analogix® Intelliflash280™ (Hex-EtOAc, gradiente de 0 a 30%) para producir el compuesto del título. LC/MS m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 162E

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-clorobenzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34, mediante la sustitución del Ejemplo 162D por el Ejemplo 7B. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 9 H), 1,33 - 1,40 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 4,39 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 7,30 (dd, J=9,1, 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=2,8 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil(ciclopropilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

5 Ejemplo 163A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclopropilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151A, sustituyendo bromometil)ciclopropano por 4-bromobutanonitrilo. LC/MS m/z 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 163B

15 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclopropilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151B, mediante la sustitución del Ejemplo 163A por el Ejemplo 151A. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,45 - 0,53 (m, 2 H), 0,53 - 0,62 (m, 2 H), 1,22 (s, 9 H), 1,33 - 1,41 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 4,26 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,59 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=2,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 471 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 164

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

25 Ejemplo 164A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151A mediante la sustitución de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano por 4-bromobutanonitrilo. LC/MS m/z 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 164B

35 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151B, mediante la sustitución del Ejemplo 164A por el Ejemplo 151A. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 2,13 - 2,27 (m, 4 H), 4,42 - 4,52 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,61 (dd, J=8,8, 3,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

45 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 165A

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151A mediante la sustitución de (bromometil)ciclobutano por 4-bromobutanonitrilo LC/MS m/z 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 165B

55 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 151B, mediante la sustitución del Ejemplo 165A por el Ejemplo 151A. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H), 1,85 - 1,98 (m, 4 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,84 - 3,01 (m, 1 H), 4,42 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,59 (dd, J=8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

2-([[-amino-2,2-dimetilpropiliden]amino]oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

5 Una mezcla del Ejemplo 7B (202 mg, 0,5 mmoles), (E)-N'-hidroxipivalimidamida (58,2 mg, 0,5 mmoles) y carbonato de potasio (69,2 mg, 0,5 mmoles) en DMSO (30 mL) se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se vertió a continuación en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexano-Et₂O: 1:1) para proporcionar 160 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,27 (m, 9 H), 1,30 - 1,47 (m, 11 H), 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 4,39 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 6,33 (s, 2 H), 7,66 - 7,91 (m, 2 H), 8,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 500 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₃H₃₂F₃N₅O₂S: C, 55,29 H, 6,46 N, 14,02. Encontrado: C, 55,66 H, 6,25 N, 13,77.

Ejemplo 167

15 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden-2-[[1-metiletiliden]amino]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se aisló como un producto secundario del procedimiento descrito en el Ejemplo 144. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, *J*= 7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,45 (m, 11 H), 1,73 - 1,89 (m, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 4,37 (t, *J*= 7,1 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 8,27 (d, *J*= 2,0 Hz, 1 H). EM (DCI/NH₃) *m/z* 537 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 168

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-clorobenzamida

25 Una mezcla de N-terc-butilhidroxilamina (preparada a partir de hidrocloreuro de N-terc-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) (0,29 g, 2,3 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,66 g, 6,9 mmoles) en THF (1,5 mL) se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 89G (0,3 g, 0,76 mmoles) en THF (1,5 mL) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 35°C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y bicarbonato de sodio saturado₃. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: EtOAc Et₃N (1: 1: 0,05)) y después se recrystalizó a partir de EtOAc y hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 0,41 mmoles, rendimiento de 54%). RMN H¹ (500 MHz, Piridina-*d*₅) δ ppm 1,15 (s, 9 H), 1,31 (s, 9 H), 1,50 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,79 (m, 1 H), 3,53 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 4,20 (qd, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 1 H), 4,37 (dd, *J* = 15,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,58 (dd, *J* = 15,1, 3,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 463,3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₃₅ClN₄O₃: C, 62,26; H, 7,62; N, 12,10. Encontrado: C, 62,33; H, 7,87; N, 12,20.

40 Ejemplo 169

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[[2,2-dimetilpropanoil]amino]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34 sustituyendo N-hidroxipivalamida por N-terc-butilhidroxilamina. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,00 (t, *J*= 7,48 Hz, 3 H) 1,28 (s, 9 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 4,43 (t, *J*= 7,17 Hz, 2 H) 7,70 (t, *J*= 8,09 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H) MS (DCI/NH₃) *m/z* 501 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 170

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden-4-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 170A

55 N- (5-terc-butil-3-butil-1,3,4-tiadiazol-2 (3H)iliden)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 162D sustituyendo el 2-fluoro-4- (trifluorometil) benzoico por ácido 5-cloro-2-fluorobenzoico. EM (DCI/NH₃) *m/z* 404 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 170B

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-4-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34, mediante la sustitución del Ejemplo 170A

por el Ejemplo 7B. RMN H^1 (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 0,97 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,23 (s, 9 H) 1,33 - 1,41 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 4,39 (t, $J=7,17$ Hz, 2 H) 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 473 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 171

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dimetilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

10 A una solución del Ejemplo 7B (403 mg, 1 mmoles) y N,N-dimetilhidroxilamina (122 mg, 2 mmoles) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se le añadió terc-butóxido de potasio 1N (1,5 mL, 1,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió ácido acético a pH 5, las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , Hexanos- Et_2O : 3:1) para proporcionar 150 mg del compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 2 H), 1,33 - 1,43 (m, 9 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 2,78 (s, 6 H), 4,37 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 1 H), 7,74 - 7,92 (m, 1 H), 8,13 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 445 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $C_{20}H_{27}F_3N_4O_2S$: C, 54,04 H, 6,12 N, 12,60. Encontrado: C, 54,24 H, 6,27 N, 12,42.

20 Ejemplo 172

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino)oxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34 sustituyendo oxima de (E)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona por N-terc-butilhidroxilamina. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H), 1,33-1,40 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,90 (t, $J=7,34$ Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 4,40 (t, $J=7,34$ Hz, 2 H), 7,68 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 511 (M+H) $^+$, 509 (M-H) $^-$.

30 Ejemplo 173

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-terc-butilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida

35 Una solución del Ejemplo 7B (432 mg, 1,07 mmoles) y terc-butilhidrazina (283 mg, 3,2 mmoles) en tolueno (15 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano- CH_2Cl_2 : 3:1) para proporcionar 115 mg del compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 0,99 (m, 3 H), 1,08 (s, 9 H), 1,32 - 1,47 (m, 11 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,50 - 7,65 (m, 2 H), 8,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 9,81 (s, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z 472 (M+H) $^+$; Análisis calculado para $C_{22}H_{32}F_3N_5OS$: C, 56,03 H, 6,84 N, 14,85. Encontrado: C, 56,13 H, 6,76 N, 14,76.

Ejemplo 174

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butyl-3-(4-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

45 Ejemplo 174A

(Z)-N-(5-terc-butyl-3-(4-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7B sustituyendo 1-bromo-4-fluorobutano por 1-yodobutano. EM (DCI/ NH_3) m/z 422 (M+H) $^+$.

Ejemplo 174B

55 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butyl-3-(4-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

60 A una solución de N-terc-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de N-terc-butilhidroxilamina disponible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) (85 mg, 0,95 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se le añadió una solución 1 N de terc-butóxido de potasio en THF (712 μ l, 0,71 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se enfrió a 0°C y se añadió el Ejemplo 174A (200 mg, 0,475 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: éter dietílico = 17:3) para proporcionar 27 mg del

compuesto del título (12%). RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,22 (s, 9 H) 1,42 (s, 9 H) 1,68 - 1,85 (m, 2 H) 2,01 - 2,11 (m, 2 H) 4,39 - 4,50 (m, 3 H) 4,56 (t, J = 5,80 Hz, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,44 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 491 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 175

2-({[1-amino-2-metilpropiliden]amino}oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166, sustituyendo (E)-N'-hidroxipivalimidamida con (E)-N'-hidroxiisobutirimidamida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm,88 - 0,99 (m, 3 H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,25 - 1,43 (m, 11 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 1 H), 4,38 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,32 (s, 2 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 486 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 54,42 H, 6,23 N, 14,42. Encontrado: C, 54,44 H, 5,91 N, 13,38.

15 Ejemplo 176

amino{[2-({[(2Z)-3-butil-1-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino}carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxi]imino}acetato de etilo

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166, sustituyendo (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-2-amino-2-(hidroxiimino) acetato de etilo a excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 horas. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,99 (m, 3 H), 1,25 - 1,36 (m, 5 H), 1,41 (s, 9 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 4,22 - 4,49 (m, 4 H), 6,80 (d, 2 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/z 516 (M+H) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 51,25 H, 5,47 N, 13,58. Encontrado: C, 51,40 H, 5,32 N, 13,25.

Ejemplo 177

30 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 34, mediante la sustitución del Ejemplo 96A por el Ejemplo 7B. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,18 1,26 (m, 9 H) 1,38 - 1,46 (m, 9 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 4,55 - 4,65 (m, 2 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 4,80 (dd, J = 13,73, 6,10 Hz, 1 H) 5,19 - 5,43 (m, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 2,14 Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 178

40 N-{(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden}-5-(trifluorometil)-2-({[(1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo oxima de (E)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona por (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,60 - 2,14 (m, 4 H) 3,66 (q, J = 7,40 Hz, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 4,17 - 4,30 (m, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 17,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 535 (M+H) $^+$, 533 (M-H) $^-$.

Ejemplo 179

50 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-({[(1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino}oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 46, sustituyendo oxima de (E)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona por pirazin-2-ilmetanol. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,32 - 0,68 (m, 4 H) 1,42 (s, 1 H) 1,42 (s, 9 H) 4,04 (s, 3 H) 4,30 (d, J = 7,12 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,66 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 2,37 Hz, 1 H), 17,67 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 505 (M+H) $^+$, 503 (M-H) $^-$.

Ejemplo 180

60 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-({[(1E)-1-metil-2-oxopropiliden]amino}oxi)-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7C, sustituyendo (E)-3-(hidroxiimino)butan-2-ona para (1-metilpiperidin-2-il)metanol. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,23 - 1,36 (m,

2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 4,37 (t, $J=6,94$ Hz, 2 H) 7,82 - 7,99 (m, 2 H) 8,31 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

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

10 Una mezcla del Ejemplo 7B (404 mg, 1 mmoles) e hidrazinocarboxilato de terc-butilo (411 mg, 2 mmoles) en piridina (15 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂ para proporcionar 200 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 3 H), 1,26 - 1,49 (m, 20 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,03 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J=9,1, 2,0$ Hz, 1 H), 15 8,53 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 516 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₃H₃₂F₃N₅O₃S: C, 53,58 H, 6,26 N, 13,58. Encontrado: C, 53,68 H, 6,24 N, 13,52.

Ejemplo 182

20 2-(((amino(4-fluorofenil)metileno)amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 mediante la sustitución de (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-4-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida, y con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 0,5 horas. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,31 - 1,38 (m, $J=7,1$ Hz, 2 H), 1,38 - 1,43 (m, 9 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 6,90 (s, 2 H), 7,35 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,79 - 7,94 (m, 4 H), 8,42 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 538 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₅H₂₇F₄N₅O₂S: C, 55,86 H, 5,06 N, 13,03. Encontrado: C, 56,07 H, 4,82 N, 12,89.

Ejemplo 183

30 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-piridin-2-ilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 181, reemplazando hidrazinocarboxilato de terc-butilo por 2-hidrazinilpiridina. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,35 (m, 2 H), 1,36 - 1,43 (m, 9 H), 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 4,39 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 6,62 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J=6,8, 5,4$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,64 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=3,7$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

40 2-[2-(((2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dimetilhidrazinocarboxilato de terc-butilo

45 A una mezcla del Ejemplo 181 (118 mg, 0,23 mmoles) e yodometano (130 mg, 0,92 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió una solución de terc-butóxido de potasio 1 N en THF (0,46 mL, 0,46 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos- 50 Et₂O 4:1 para proporcionar 75 mg del compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 3 H), 1,10 - 1,32 (m, 11 H), 1,37 - 1,46 (m, 9 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 6,91 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

55 2-(((1-aminoetiliden)amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 mediante la sustitución de (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxiacetimidamida. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (q, $J=7,8$ Hz, 3 H), 1,25 - 1,48 (m, 11 H), 1,74 - 1,93 (m, 5 H), 4,38 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,64 - 7,88 (m, 2 H), 8,38 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 458 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₀H₂₆F₃N₅O₂S: C, 52,50 H, 5,73 N, 15,31. Encontrado: C, 52,57 H, 5,72 N, 15,19.

Ejemplo 186

2-([1-aminoproliden]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 mediante la sustitución de (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxipropionimidamida. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,10 - 1,21 (m, 3 H), 1,28 - 1,37 (m, 2 H), 1,36 - 1,44 (m, 9 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 2,21 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,38 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,00 - 6,73 (m, 2 H), 7,63 - 7,93 (m, 2 H), 8,37 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 472 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₂S: C, 53,49 H, 5,99 N, 14,95. Encontrado: C, 53,49 H, 5,99 N, 14,57.

Ejemplo 187

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(1-metiletiliden)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 148 sustituyendo hidrocloreto de terc-butilhidrazina por hidrocloreto de isopropilhidrazina. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,50 (m, 11 H), 1,76 - 1,92 (m, 2 H), 2,03 (d, $J=15,9$ Hz, 6 H), 4,42 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 7,68 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 456 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₂S: C, 55,37 H, 6,20 N, 15,37. Encontrado: C, 55,48 H, 6,03 N, 14,80.

Ejemplo 188

2-([amino(ciclopropil)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 mediante la sustitución de (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 - 0,87 (m, 4 H), 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,26 - 1,44 (m, 11 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 4,38 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,31 (s, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 1 H), 8,37 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 484 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₂H₂₈F₃N₅O₂S: C, 54,65 H, 5,84 N, 14,48. Encontrado: C, 54,59 H, 5,74 N, 14,20.

Ejemplo 189

2-([azepan-2-ilidenamino]oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-134-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 mediante la sustitución de (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-azepan-2-ona. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 11 H), 1,51 - 1,72 (m, 8 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 2,33 - 2,44 (m, 2 H), 4,38 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,75 (t, 1 H), 7,63 - 7,87 (m, 2 H), 8,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7C, sustituyendo la oxima de ciclopentanona por (1-metilpiperidin-2-il)metanol. RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, $J=7,29$ Hz, 3 H) 1,32 - 1,48 (m, 11 H) 1,74 - 1,95 (m, 6 H) 2,46 - 2,58 (m, 2 H) 2,72 - 2,84 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 2 H) 7,56 - 7,71 (m, 2 H) 8,38 (d, $J=2,37$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺, 481 (M-H)⁻.

Ejemplo 191

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-isopicotinoilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida

Una solución del Ejemplo 7B (360 mg, 0,89 mmoles) e isonicotinohidrazida (245 mg, 1,79 mmoles) y bicarbonato de sodio (150 mg, 1,79 mmoles) en DMA (10 mL) se calentó a reflujo a 100°C durante 15 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar 350 mg del compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, 3 H), 1,26 - 1,47 (m, 11 H), 1,77 - 1,97 (m, 2 H), 4,44 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,17 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 2 H), 8,57 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,73 - 8,85 (m, 2 H), 10,47 (s, 1 H), 11,11 (s, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/z 521 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₄H₂₇F₃N₆O₂S: C, 55,37 H, 5,23 N, 16,14. Encontrado: C, 55,41 H, 5,21 N, 15,91.

Ejemplo 192

2-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de

metilo

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 181, sustituyendo hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo por hidrazinocarboxilato de metilo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, 3 H), 1,24 - 1,46 (m, 11 H), 1,75 - 1,93 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1 H), 8,54 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 474 (M+H) $^+$.

Ejemplo 193

10 N-[(2Z)-3-butil-5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 181, sustituyendo hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo por pivalohidrazida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H), 1,34 - 1,46 (m, 11 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 4,41 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 500 (M+H) $^+$.

Ejemplo 194

20 N-[(3E)-butil-5-*tert*-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-(((1E)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden)amino)oxi]benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 81E sustituyendo oxima de (E)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona por el Ejemplo 81D. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H) 1,32 - 1,39 (m, 2 H) 1,41 (s, 9 H) 1,67 - 1,82 (m, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,33 (t, $J=7,54$ Hz, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 5,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H) 17,75 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 507 (M+H) $^+$, 505 (M-H).

Ejemplo 195

30 2-[(*tert*-butilamino)oxi]-N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

35 A una mezcla Ejemplo 114F (206 mg, 0,5 mmoles) y N-*tert*-butilhidroxilamina (preparada a partir de acetato de N-*tert*-butilhidroxilamina asequible comercialmente (Aldrich) mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y la extracción de la base libre con éter etílico) (67 mg, 0,75 mmoles) en THF anhidro (15 mL) se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1N en THF (1,35 mL, 1,35 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió ácido acético (pH 5). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO $_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO $_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con EtOAc-MeOH 9:1 para proporcionar 100 mg del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (s, 9 H), 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 6 H), 1,31 - 1,72 (m, 8 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 3,00 - 3,15 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,18 (d, $J=7,9$ Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 7,77 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 481 (M+H) $^+$. Análisis calculado para C $_{25}$ H $_{35}$ F $_3$ N $_4$ O $_2$ •0,5H $_2$ O: C, 61,33 H, 7,41 N, 11,44. Encontrado: C, 61,35 H, 7,48 N, 11,04.

Ejemplo 196

50 2-[[amino(piridin-2-il)metilén]amino]oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 reemplazando (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxipicolinimidamida, RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, 3 H), 1,23 - 1,46 (m, 11 H), 1,80 - 1,93 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 1 H), 7,83 - 8,02 (m, 3 H), 8,09 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,43 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 521 (M+H) $^+$. Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{27}$ F $_3$ N $_6$ O $_2$ S: C, 55,37 H, 5,23 N, 16,14. Encontrado: C, 55,01 H, 5,13 N, 15,97.

Ejemplo 197

60 N-[(2Z)-3-butil-5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 191 reemplazando isonicotinohidrazida por nicotinohidrazida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, 3 H), 1,30 - 1,37 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 4,44 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J=7,9, 5,2$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1 H), 8,23 - 8,35 (m, 1 H), 8,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,79 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,12 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 521 (M+H) $^+$. Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{27}$ F $_3$ N $_6$ O $_2$ S: C, 55,37 H, 5,23 N, 16,14.

Encontrado: C, 55,46 H, 5,00 N, 15,77.

Ejemplo 198

- 5 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

A un vial de 20 mL se le añadieron el Ejemplo 81C (240 mg, 0,600 mmoles), carbonato de potasio sólido (Aldrich, 166 mg, 1,20 mmoles), y piridina (6 mL). Se añadió pivalohidrazida sólida (Acros, 139 mg, 2,00 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a 60-80°C durante 5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron mediante un evaporador rotativo para producir un aceite de color pardo. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 1-5% en diclorometano) proporcionó 59,2 mg (20%) de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,57-1,68 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,1 (d, J = 2,4 Hz, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 496 (M+H) $^+$.

Ejemplo 199

- 20 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 198 sustituyendo nicotinohidrazida por pivalohidrazida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 8,25-8,29 (m, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,85 (s, 1H), 11,59 (s, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 517 (M+H) $^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: C, 60,45; H, 6,05; N, 16,27. Encontrado: C, 59,63; H, 6,04; N, 15,89.

30 Ejemplo 200

- N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-isonicotinoilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 198 sustituyendo isonicotinodrazida por pivalohidrazida. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,59-1,69 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,96 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 517 (M+H) $^+$. Análisis calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: C, 60,45; H, 6,05; N, 16,27. Encontrado: C, 60,50; H, 6,11; N, 16,79.

40

Ejemplo 201

- 2-[2-(((2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxamida

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 191 reemplazando isonicotinohidrazida por hidrazinocarboxamida. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,45 (m, 11 H), 1,77 - 1,90 (m, 2 H), 4,40 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 6,12 (s, 2 H), 7,07 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J=8,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J=8,9, 1,8 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 459 (M+H) $^+$.

50 Ejemplo 202

- 2-(2-benzilhidrazino)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

55 Una mezcla del Ejemplo 7B (404 mg, 1 mmoles), hidrócloruro de bencilhidrazina (317 mg, 2 mmoles) y bicarbonato de sodio (336 mg, 4 mmoles) en DMSO (15 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO $_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con hexano-Et $_2$ O 2:1 para proporcionar 50 mg de producto. RMN ^1H (300 MHz, 1DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,50 (m, 11 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 3,92 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 7,23 - 7,43 (m, 5 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H); MS (DCI/NH $_3$) m/z 506 (M+H) $^+$.

60

Ejemplo 203

- 2-([amino(piridin-4-il)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-

(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 reemplazando (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxiisonicotinimidamida. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,47 (m, 11 H), 1,74 - 1,93 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,04 (s, 2 H), 7,76 - 7,84 (m, 2 H), 7,87 (s, 2 H), 8,41 (s, 1 H), 8,65 - 8,78 (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 521 (M+H) $^+$.

Ejemplo 204

10 2-([amino(piridin-3-il)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 166 reemplazando (E)-N'-hidroxipivalimidamida por (E)-N'-hidroxiisonicotinimidamida. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,28 - 1,48 (m, 11 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 4,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 6,87 - 7,14 (m, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,78 - 7,93 (m, 2 H), 8,12 - 8,26 (m, 1 H), 8,41 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,72 (dd, $J=4,7,1,7$ Hz, 1 H), 9,00 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 521 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 205

(2E)-1-[2-([[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino]carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Ejemplo 205A

25 (E)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de terc-butilo y (Z)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

30 Una mezcla de 6-metilpicolinaldehído (1,21 g, 10 mmoles), hidrazinocarboxilato de terc-butilo (1,32 g, 10 mmoles) y ácido acético (0,57 mL, 10 mmoles) en dioxano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida, se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2 -EtOAc 2:1 para proporcionar 2 g de isómero (E) y 260 mg de isómero (Z) del compuesto del título. Datos para el isómero (E): RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 2,46 (s, 3 H), 7,21 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,79 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 236 (M+H) $^+$. Datos para el isómero (Z): RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,49 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,93 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 13,97 (s, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 236 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 205B

(2E)-1-[2-([[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino]carbonil)-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

45 A una mezcla de isómero (E) del Ejemplo 205A (196 mg, 0,83 mmoles) y el Ejemplo 7B (280 mg, 0,69 mmoles) en DMSO anhidro (15 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio sólido (90 mg, 0,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 14 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos-Et $_2$ O 1:1, para proporcionar 140 mg del compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,65 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 0,97 - 1,10 (m, 2 H), 1,22 - 1,28 (m, 9 H), 1,34 (s, 9 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 4,19 - 4,35 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,23 (dd, $J=6,3, 2,4$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H), 8,09 (dd, $J=8,3, 2,4$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 619 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 206

N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2E)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida

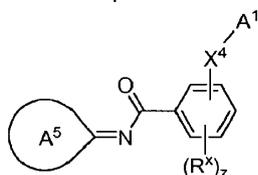
60 Una solución del Ejemplo 205B (120 mg, 0,19 mmoles) en CH_2Cl_2 se trató con ácido trifluoroacético (0,15 mL, 1,9 mmoles) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexanos-Et $_2$ O 1:1 para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

ES 2 556 752 T3

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,48 (m, 11 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,43 - 2,56 (m, 3 H), 4,46 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,65 - 8,00 (m, 4 H), 8,15 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 12,29 (s, 1 H); MS (ESI $^+$) m/z 519 (M+H) $^+$.

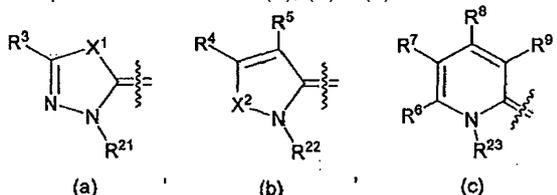
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable



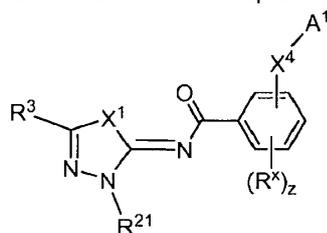
(I),

- 5 X^4 es O o $N(R^{bx})$; en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, $-C(O)O(\text{alquil})$, cicloalquilo monocíclico, $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo; y A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)$, $-N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$; o X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$;
- 10 A^3 es $C(O)R^h$, $-S(O)_2R^c$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(S)N(R^h)_2$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(=NOR^h)R^h$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)C(O)OR^e$, $-N(R^h)S(O)_2R^c$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)S(O)_2N(R^h)_2$, $-CN$, $-OR^i$, o $-N(R^h)_2$;
- R^a y R^c son cada uno, en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
- R^b , es cada uno, en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo monocíclico, $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico), o haloalcoxilquilo;
- 15 R^d , en cada aparición es independientemente alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
- R^{cx} es alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
- R^p es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$;
- 20 R^q es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-N(R^b)R^c$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-A^3$, G^{1d} , o $-(CR^{1a}R^{1b})_{q3}-G^{1d}$; o R^p y R^q , junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un anillo de 5, 6, 7, u 8 miembros monocíclico, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, haloalquilo, y halógeno;
- A^5 representa la fórmula (a), (b) o (c)



- 25 G^{1d} , en cada aparición, es independientemente un heterociclo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico; en donde G^{1d} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-N(R^h)_2$, $-CN$, oxo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, y OH;
- 30 R^e , en cada aparición, es independientemente alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo monocíclico, heterociclo monocíclico, o $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
- R^f , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}-OR^h$, heterociclo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, o $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
- R^h , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo monocíclico, o $-(CR^{1c}R^{1d})_{q3}$ - (cicloalquilo monocíclico);
- 35 R^{21} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-OH$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{alquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{haloalquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-CO-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-(CR^{2c}R^{2d})_{q3}-G^{2a}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)-R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(=N-OR^f)R^a$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-SO_2-R^d$, $(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$;
- G^{2a} es independientemente en cada aparición cicloalquilo, heterociclo, arilo, o heteroarilo;
- 40 G^{1b} es un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, tienilo, fenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y heterociclo; en donde el heterociclo contiene cero o un enlace doble, uno o dos oxígenos, y cero o un nitrógeno como átomos anulares; dos átomos no adyacentes de dicho anillo heterocíclico pueden conectarse opcionalmente mediante un puente de alqueno de 2, 3, o 4 átomos de carbono, o conectarse opcionalmente mediante un puente de alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono;
- 45 cada anillo G^{2b} se fusiona opcionalmente con un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en benzo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y heteroarilo;
- G^{2a} y G^{2b} están cada uno independientemente insustituídos o sustituidos en cada aparición con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, $-OH$, alcoxi, haloalcoxi, y haloalquilo;
- 50 X^1 es O ó S;

- X^2 es $N(R^{10})$ en donde R^{10} es alquilo, alcoxilalquilo, haloalcoxilalquilo, o haloalquilo;
 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 son cada uno independientemente G^3 , hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, $-NO_2$, $-CN$, halógeno, $-OR^h$, $-N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)O(R^h)$, haloalquilo, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-OR^h$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-N(R^h)_2$, $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)R^h$, o $-(CR^{3a}R^{3b})_{q6}-C(O)O(R^h)$;
- 5 G^3 , en cada aparición, es independientemente cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo en donde cada G^3 está independientemente insustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , $=N-CN$, $=N-OR^h$, $-CN$, oxo, $-OR^h$, $-OC(O)R^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)S(O)_2R^e$, $-N(R^h)C(O)O(R^e)$, y $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$;
- 10 R^{1a} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
 R^{1b} , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-OR^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)C(O)OR^e$; o $-N(R^h)S(O)_2R^e$;
 $R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}$ y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , o haloalquilo C_1-C_4 ;
- 15 R^x en cada aparición es independientemente alquilo C_1-C_4 , halógeno, haloalquilo C_1-C_4 o $-CN$;
 q_4 , en cada aparición, es independientemente 2, 3, 4, o 5;
 q_3 , en cada aparición, es 1, 2 o 3;
 q_5 y q_6 , en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
 z es 0, 1, 2, 3, o 4; y
- 20 el cicloalquilo monocíclico y el heterociclo monocíclico, como sustituyente o como parte de un sustituyente, de R^b , R^b, R^e, R^f , y R^h , están cada uno independientemente insustituidos o sustituidos en cada aparición con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, alquilo C_1-C_4 , halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ,
- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es $-N(R^b)(R^c)$.
- 30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)O$ (alquilo).
- 35 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$.
- 40 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es $-N(R^b)(R^c)$.
- 45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.
- 50 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^4 y A^1 juntos son $N=N(R^{cx})$; y R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O$ -haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ia) o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables



(Ia)

en donde R^3 , R^{21} , X^1 , X^4 , A^1 , R^X , y z son los descritos en la reivindicación 1.

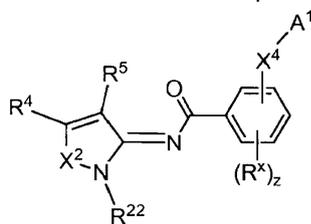
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)O(\text{alquilo})$.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{21} es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{alquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{haloalquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es $-N(R^b)(R^c)$.

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

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ib) o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables



en donde R^4 , R^5 , R^{22} , X^2 , X^4 , A^1 , R^X , y z son los descritos en la reivindicación 1.

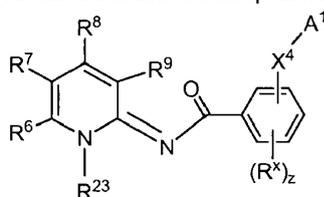
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)O(\text{alquilo})$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{22} es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{alquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}-O-\text{haloalquilo}$, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-G^{2b}$, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}-CN$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde A^1 es $-N(R^b)(R^c)$.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde A^1 es $-N(R^b)C(O)R^a$, $-N(R^b)C(O)OR^d$, $-N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c)$, o $-N=C(R^p)(R^q)$.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ic) o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables



en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{23} , X^4 , A^1 , R^X y z son los mostrados en la reivindicación 1.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde R^{bx} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)O(\text{alquilo})$;

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde R^{23} es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-alquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q4}$ -O-haloalquilo, $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -G^{2b}, o $-(CR^{2a}R^{2b})_{q5}$ -CN.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde A¹ es N(R^b)(R^c).
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables en donde A¹ es -N(R^b)C(O)R^a, -N(R^b)C(O)OR^d, -N(R^b)C(O)N(R^b)(R^c), o -N=C(R^p)(R^q).
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables seleccionado del grupo que consiste en
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ZZ)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil)-4-(trifluorometil)fenoxicarbamato de terc-butilo;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(4-fluorobenzoi)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-(1-metilciclopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(E)-terc-butildiazeni]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(1E)-1,2,2-trimetilpropiliden]amino)oxi]benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(3-cianopropil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(acetilamino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclobutilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2E)-1-butil-4-terc-butilpiridin-2(1H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[(isopropilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2E)-1-butil-5-terc-butilpiridin-2(1H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-cianobenzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-clorobenzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(ciclopropilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-5-terc-butil-3-(ciclobutilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(1-amino-2,2-dimetilpropiliden]amino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(1-metiletiliden)amino]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-clorobenzamida;
- N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(dimetilamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino)oxi]benzamida;
- N-[(ZZ)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-terc-butilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;

2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(4-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(1-amino-2-metilpropiliden]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 amino[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenoxi]imino}acetato
 5 de etilo;
 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-[(3E)-5-terc-butil-1-metil-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(1E)-
 2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden]amino)oxi)benzamida;
 10 N-[(3E)-5-terc-butil-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(1E)-2,2,2-trifluoro-
 1-metiletiliden]amino)oxi)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-([(1E)-1-metil-2-oxopropiliden]amino)oxi)-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 15 2-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de
 terc-butilo;
 2-([(amino(4-fluorofenil)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-piridin-2-ilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 20 dimetilhidrazinocarboxilato de terc-butilo;
 2-([(1-aminoetiliden]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(1-aminoetiliden]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(1-metiletiliden)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(amino(ciclopropil)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 25 (trifluorometil)benzamida;
 2-[(azepan-2-ilidenamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(ciclopentilidenamino)oxi]-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-(2-isonicotinoilhidrazino)-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxilato de
 30 metilo;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-(trifluorometil)-2-([(1E)-2,2,2-trifluoro-1-
 metiletiliden]amino)oxi)benzamida;
 35 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(3E)-2-(ciclopentilmetil)-5-isopropil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 2-([(amino(piridin-2-il)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-(trifluorometil)benzamida;
 40 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-[2-(piridin-3-ilcarbonil)hidrazino]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 45 N-[(3E)-2-butil-5-terc-butil-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-iliden]-2-(2-isonicotinoilhidrazino)-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 2-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]hidrazinocarboxamida;
 2-(2-benzilhidrazino)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-([(amino(piridin-4-il)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 50 2-([(amino(piridin-3-il)metilen]amino)oxi)-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-5-
 (trifluorometil)benzamida;
 (2E)-1-[2-([(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]amino)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(6-metilpiridin-
 2-il)metilen]hidrazinocarboxilato de terc-butilo; y
 N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden]-2-[(2E)-2-[(6-metilpiridin-2-il)metilen]hidrazino]-5-
 55 (trifluorometil)benzamida.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
 fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
 combinados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo
 farmacéuticamente aceptables para uso en un método para tratar el dolor en un mamífero que necesite tal
 tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de
 fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 5 26. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables para uso en un método para el tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmunológico, trastornos respiratorios, obesidad, diabetes, o trastornos cardiovasculares en un mamífero que lo necesite, dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 10 27. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para proporcionar neuroprotección en un mamífero que necesite tal tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 15 28. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
 en donde dicho compuesto tiene una biodisponibilidad oral mayor que o igual a aproximadamente 30%, o
 en donde dicho compuesto tiene una vida media ($t_{1/2}$) igual o mayor de aproximadamente 2 horas, o
 en donde dicho compuesto tiene aclaramiento plasmático (CLp) a una velocidad igual o inferior a aproximadamente 1 L/h/Kg.
- 20 29. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en el que dicho compuesto tiene
 a. una biodisponibilidad oral mayor que o igual a aproximadamente 30%;
 b. una vida media ($t_{1/2}$) igual o mayor de aproximadamente 2 horas; y
 c. aclaramiento plasmático (CLp) a una velocidad igual o inferior a aproximadamente 1 L/h/Kg.
- 25 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una o solvato del mismo sal farmacéuticamente aceptables es decir 2-[(terc-butilamino)oxi]-N-[(2Z)-3-butil-5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2(3h)-iliden]-5-(trifluorometil)benzamida.