(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 597 453**

(51) Int. Cl.:

| | |
|---|---|
| ***C07D 409/04*** | (2006.01) |
| ***C07D 417/04*** | (2006.01) |
| ***C07D 417/14*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/427*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/381*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/433*** | (2006.01) |
| ***A61P 3/06*** | (2006.01) |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2007** **PCT/US2007/075802**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2008** **WO08127349**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2007** **E 07873509 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2054408**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos adecuados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con un elevado nivel de lípidos**

(30) Prioridad:

**15.08.2006 US 822459 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**18.01.2017**

(73) Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)**
**3650 Gilmore Way**
**Burnaby, BC V5G 4W8, CA**

(72) Inventor/es:

**DALES, NATALIE;**
**FONAREV, JULIA;**
**FU, JIANMIN;**
**KAMBOJ, RAJENDER;**
**KODUMURU, VISHNUMURTHY;**
**LIU, SHIFENG;**
**POKROVSKAIA, NATALIA;**
**RAINA, VANDNA;**
**SUN, SHAOYI y**
**ZHANG, ZAIHUI**

(74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 597 453 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

Compuestos heterocíclicos adecuados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con un elevado nivel de lípidos

La presente invención se refiere generalmente al campo de los derivados heterocíclicos como inhibidores de estearoil-CoA desaturasa y a tales compuestos para ser usados para tratar y/o prevenir diversas enfermedades humadas, que incluyen las mediadas por enzimas estearoil-CoA desaturasas (SDC), preferentemente SDC1, especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y trastornos dermatológicos.

**Antecedentes de la invención**

Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de un enlace doble en ácidos grasos derivados de fuentes dietéticas o de la nueva síntesis en el hígado. En los mamíferos, existen al menos tres ácidos grasos desaturasas cada uno de los cuales con una especificidad diferente: delta-9, delta-6 y delta-5, que introducen un enlace doble en las posiciones 9-10, 6-7 y 5-6, respectivamente. Las estearoil-CoA desaturasas (SDC) actúan con cofactores (otros agentes) como NADPH, citocromo b5, citocromo b5 reductasa, Fe y $O_2$ molecular para introducir un enlace doble en la posición C9-C10 (delta 9) de ácidos grasos saturados, cuando se conjugan con coenzima A (CoA). Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten en palmitoleoil-CoA (16:1) y oleil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos mono-insaturados resultantes son sustratos para un metabolismo adicional por elongasas de ácidos grasos o la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol. Ha sido clonado un cierto número de genes de SCD de mamíferos. Por ejemplo, han sido identificados dos genes en seres humanos (hSCD1 y hSCD5) y han sido aislados cuatro genes de SCD a partir de ratón (SCD1, SCD2, SCD3 y SCD4). Aunque la función bioquímica básica de la SCD se ha conocido en ratas y ratones desde los años 70 (Jeffcoat, R. *et al. Eur. J Biochem.* (1979), Vol. 101, nº. 2, págs. 439-445; de Antueno, R. *et al., Lipids* (1993), Vol. 28, nº. 4, págs. 285-290), solo recientemente han sido directamente implicadas en procedimientos de enfermedades humanas.

Los dos genes de SCD humanos han sido previamente descritos. hSCD1 por Brownlie et. al., solicitud de patente publicada PCT WO 01/62954, cuya descripción se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad y hSCD2 por Brownlie, solicitud de patente publicada PCT WO 02/26944, incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad.

Hasta la fecha, la única molécula pequeña de compuestos de tipo fármaco que se conoce que inhibe o modula específicamente la actividad de SCD se encuentra en las siguientes solicitudes de patentes publicadas PCT: WO 06/034338, WO 06/034446, WO 06/034441, WO 06/034440, WO 06/034341, WO 06/034315, WO 06/034312, WO 06/034279, WO 06/014168, WO 05/011657, WO 05/01 1656, WO 05/011655, WO 05/01 1654, WO 05/011653, WO 06/130986, WO 07/009236, WO 06/086447, WO 06/101521, WO 06/125178, WO 06/125179, WO 06/125180, WO 06/125181, WO 06/125194, WO 07/044085, WO 07/046867, WO 07/046868, WO 07/050124, y WO 07/056846. Los inhibidores de SCD han sido descritos también en las siguientes publicaciones: "Discovery of 1-(4-phenoxypiperidin1-yl)-2-arylaminoethanone stearoyl CoA desaturase 1 inhibitors", *Biorg. Med. Chem. Lett.,* (2007) Vol. I 7, nº. 12, 3388-3391 y Liu *et al.* "Discovery of potent, orally bioavailable stearoyl-CoA desaturase I inhibitors", *J Med. Chem.,* E-publicación de 27 de mayo de 2007. Antes del descubrimiento de los compuestos anteriores, solo habían sido usados ciertos hidrocarburos de cadena larga, análogos de los del ácido esteárico de sustrato para estudiar la actividad de SCD. Ejemplos conocidos incluyen ácidos tia-grasos, ácidos grasos ciclopropenoides y ciertos isómeros de ácido linoleico conjugado. Específicamente, el ácido linoleico conjugado cis-12,trans-10 se cree que inhibe la actividad de la enzima de SCD y reduce la abundancia de mRNA de SCD1, mientras que el ácido linoleico conjugado cis-9,trans-11 no lo hace. Los ácidos grasos ciclopropenoides, como los que se encuentran en semillas de estercula y algodón, se conoce que inhiben también la actividad de SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malválico (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanoico) son derivados de C18 y C16 de ácidos esterculoílico y malvaloílico respectivamente, que tienen anillos de ciclopropeno en su posición C9-C10. Estos agentes deben ser acoplados a CoA para actuar como inhibidores y se cree que inhiben la actividad enzimática de SCD mediante interacción directa con el complejo enzimático, inhibiendo así la desaturación delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de SCD incluyen ácidos tia-grasos, como ácido 9-tiaesteárico (también denominado ácido 8-noniltiooctanoico) y otros ácidos grasos.

Hay una necesidad principal no cumplida de inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad enzimática de SCD porque existe actualmente una evidencia de peso de que la actividad de SCD está directamente implicada en procedimientos de enfermedades humanas comunes: véase, por ejemplo, la publicación de Attie, A.D. *et al.,* "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J Lipid Res.* (2002), Vol. 43, nº 11, págs. 1899-907; Cohen, P. *et al.,* "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, nº 5579, págs. 240-3, Ntambi, J.M. *et al.,* "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. US.A.* (2002), Vol. 99, nº 7, págs. 11482-6.

La presente invención resuelve este problema presentando nuevas clases de tipos de fármacos de compuestos que son útiles para modular la actividad de SCD en la regulación de los niveles de lípidos, especialmente los niveles de lípidos en plasma y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por SCD como enfermedades

relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de estearoil-CoA desaturasa. Los medios para usar estos derivados para modular la actividad de estearoil-CoA desaturasa y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados también están abarcados.

**Descripción detallada de la invención**

Definiciones

“Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, adyuvante de flujo, agente edulcorante, diluyente, conservante, colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la entidad United States Food and Drug Administration por ser aceptables para ser usados en seres humanos o animales domésticos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales por adición tanto de ácidos como de bases.

“Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de algún otro modo no deseables y que se forman con ácidos inorgánicos como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares y ácidos orgánicos como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

“Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, pero que no son biológica o de algún otro modo no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “solvato” se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser de verdaderos solvatos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede retener meramente agua ocasional o puede ser una mezcla de agua más algún disolvente ocasional.

Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Este medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando es administrado a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar un tratamiento, como se describe a continuación, de una enfermedad o estado mediados por ECD en el mamífero, preferentemente un ser

humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, el estado y su gravedad y la edad y peso corporal del mamífero que va a ser tratado, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica que tenga en consideración su propio conocimiento y esta descripción.

“Tratar” o “tratamiento” como se usan en la presente memoria descriptiva abarcan el tratamiento de la enfermedad o estado de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o trastorno de interés e incluye: (i) prevenir que se produzca la enfermedad o estado en un mamífero, en particular cuando este mamífero está predispuesto al estado pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir el estado o enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad o estado, es decir, provocar el retroceso de la enfermedad o estado.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos “enfermedad” y “estado” se pueden usar de forma intercambiable o pueden ser diferente en cuanto que la afección o estado particular puede que no tenga un agente causativo conocido (por lo que la etiología todavía no ha sido desarrollada) y, por lo tanto, todavía no es reconocida como una enfermedad sino solamente como un estado o síndrome no deseable, del que ha sido identificado un conjunto más o menos específico de síntomas por los facultativos.

El protocolo de nomenclatura química y diagramas de estructuras usados en la presente invención emplean y se basan en las características de la nomenclatura química como es utilizada por el programa Chemdraw versión 10.0 (disponible en la entidad Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA).

**Realizaciones de la invención**

Realizaciones específicas incluyen las siguientes:

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilfuran-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-difluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

N-((5-(difluorometil)furan-2-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridazin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida; y

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

Realizaciones específicas incluyen las siguientes:

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclopentilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida; y

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

Realizaciones específicas incluyen las siguientes:

N-bencil-4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida; y

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

Los compuestos de la invención son para ser usados en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por esterol-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferentemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos y, especialmente, una enfermedad relacionada con niveles de lípidos elevados en plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos y similares administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención. En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando es administrada a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un paciente humano. En una realización de esta composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención modulan, preferentemente inhiben la actividad de enzimas de SCD humanas, especialmente SCD1 humana.

El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, especialmente la inhibición de la actividad de SCD puede ser determinado usando el ensayo descrito con posterioridad en el Ejemplo 63. Alternativamente, el valor general de los compuestos para tratar trastornos y enfermedades puede ser establecido en modelos de animales estándar en la industria para demostrar la eficacia de compuestos en tratar la obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia de la glucosa. Estos modelos incluyen ratas *fa/fa* obesas de Zucker (disponibles en la entidad Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianápolis, Indiana)) o rata gorda diabética de Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (indonibles en la entidad Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), y ratas Sprague Dawley (Charles Rivers), como son usadas para la obesidad inducida por la dieta (Ghibaudi, L. *et al.,* (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, págs. 956-963). Se han desarrollado también modelos similares para ratones y rata de Lewis.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de delta-9 desaturasas y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, que incluyen todas las enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de la actividad biológica aberrante de delta-9 desaturasa o que pueden ser mejorados por la modulación de la actividad biológica de delta-9 desaturasa.

Un enfermedad o estado mediada por SCD incluye también el síndrome metabólico (que incluye, pero sin limitación, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia de glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluidos, pero sin limitación, obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, enfermedades relacionadas con el índice de masa corporal y leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención serán usados para tratar diabetes mellitus y/o obesidad.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “síndrome metabólico” es una expresión clínica reconocida usada para describir un estado que comprende combinaciones de diabetes de tipos II, tolerancia dificultada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, perímetro abdominal aumentado, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La entidad American Heart Association ha publicado normas generales para el diagnóstico del síndrome metabólico, Grundy, S., *et. al.,* (2006)

*Cardiol. Rev.* Vol. 13, nº 6, págs. 322-327.

Normalmente, un agente terapéutico inhibidor de SCD satisfactorio cumplirá algunos o la totalidad de los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser igual o por encima a 20%. La eficacia en modelo animal es de menos de aproximadamente 20 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg y la dosis humana dirigida a diana es entre 10 y 250 mg/70kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera este intervalo ("mg/kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que está siendo administrado). La dosificación necesaria preferentemente no debe ser de más de aproximadamente una vez o dos veces al día o en las horas de las comidas. El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 10. La $IC_{50}$ ("concentración inhibidora de 50%") es una medida de la cantidad de compuesto necesaria para conseguir un 50% inhibición de la actividad de SCD, durante un periodo de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de SCD. Puede ser utilizado cualquier procedimiento para medir la actividad de enzimas de SCD, preferentemente enzimas de SCD de ratón o humanas, para valorar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención en la inhibición de dicha actividad de SCD. Los compuestos de la invención demuestran una $IC_{50}$ ("concentración inhibidora de 50%") en un ensayo microsomal de 15 minutos preferentemente menor que 10 mM, preferentemente menor que 5 μM, menos de 2,5 μM, menos de 1 μM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM y, lo más preferentemente, menos de 20 nM. Los compuestos de la invención pueden mostrar una inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y preferentemente no inhiben otras proteínas de unión de hierro.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se realizó fácilmente usando el procedimiento de ensayo de enzima de SCD y microsomal descrito por Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, págs. 2510-2514. Cuando se ensayan en este ensayo, los compuestos de la invención tenían menos de 50% de actividad de SCD restante a una concentración de 10 μM del compuesto del ensayo, preferentemente menos 40% de actividad de SCD restante a una concentración de 10 μM del compuesto del ensayo, más preferentemente menos de 30% de actividad de SCD restante a una concentración de 10 μM del compuesto del ensayo e incluso más preferentemente menos de 20% de actividad de SCD restante a una concentración de 10 μM del compuesto del ensayo, demostrando así que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad de SCD.

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación de actividad estructural (SAR) entre los compuestos de ensayo y la SCD. Ciertos grupos tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que pueden emplear los expertos en la técnica para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para ser usados como agentes terapéuticos. Otros métodos para ensayar los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva están también fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por tanto, además, la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir SCD se puede realizar *in vivo*. En una de estas realizaciones esto se efectúa administrando dicho agente químico a un animal afectado con un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y detectando posteriormente un cambio en el nivel de triglicéridos en plasma en dicho animal, identificando así un agente terapéutico útil para tratar un trastorno de triglicéridos (TG) o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En esta realización, el animal puede ser un ser humano, como un paciente humano afectado con este trastorno y que necesita un tratamiento para dicho trastorno.

En realizaciones específicas de estos procedimientos *in vivo*, dicho cambio en la actividad de SCD1 en dicho animal es una disminución de la actividad, en la que preferentemente dicho agente modulador de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una delta-5 desaturasa, delta-6 desaturasa o sintetasa de ácidos grasos u otras enzimas que contienen hierro en el sitio activo.

Los sistemas modelos útiles para la evaluación del compuesto pueden incluir, pero sin limitación, el uso de microsomas hepáticos, como de ratón que ha sido mantenido en una dieta alta en hidratos de carbono, o de donantes humanos, que incluyen personas que padecen obesidad. Pueden ser usadas también líneas celulares inmortalizadas como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). Las líneas celulares primarias, como hepatocitos primarios de ratón, son útiles también para ensayar los compuestos de la invención. Cuando se usan animales completos, los ratones usados como una fuente de células de hepatocitos primarios pueden ser usados también cuando los ratones han sido mantenidos en una dieta elevada en hidratos de carbono para aumentar la actividad de SCD en microsomas y/o elevar los niveles de triglicéridos en plasma (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente se pueden usar ratones en una dieta normal o ratones con niveles normales de triglicéridos. Están disponibles también modelos de ratones que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia. Los conejos y hámsteres son también útiles como modelos de animales, especialmente los que expresan CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). Otro método adecuado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de enzima SCD midiendo un índice de desaturación del sujeto después de la administración del compuesto.

El "índice de desaturación" como es empleado en esta memoria descriptiva significa la relación del producto sobre el sustrato para la enzima de SCD medida a partir de una muestra de tejido dado. Esto se puede calcular usando tres ecuaciones diferentes 18:1n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre palmítico) y/o 16:1n-7+18:1n-7/16:0 (midiendo todos los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0).

El índice de desaturación es medido principalmente en el hígado o triglicéridos en plasma, pero puede ser medido también en otras fracciones de lípidos seleccionadas a partir de una diversidad de tejidos. El índice de desaturación, hablando de forma general, es una herramienta para la definición del perfil de lípidos en plasma.

Un cierto número de enfermedades y trastornos humanos son el resultado de una actividad biológica de SCD1 aberrante y pueden ser mejorados mediante la modulación de la actividad biológica de SCD1 usando los agentes terapéuticos de la invención.

La inhibición de la expresión de SCD puede afectar también a la composición de ácidos grasos de fosfolípidos de membrana, así como a la producción de niveles de triglicéridos y ésteres de colesterol. La composición de ácidos grasos de fosfolípidos determina finalmente la fluidez de membrana con una modulación posterior de la actividad de múltiples enzimas presentes en la membrana, mientras que los efectos de la composición de triglicéridos y ésteres de colesterol puede afectar al metabolismo de lipoproteínas y adiposidad.

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención se entiende naturalmente que la referencia a tampones, medios, reactivos, células y condiciones de cultivo particulares deben ser interpretadas como que incluyen todos los materiales relacionados que un experto en la técnica reconocería por ser de interés o utilidad en el contexto particular en el que se presenta la exposición.

Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tamponante o medio de cultivo por otro y conseguir todavía resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de estos sistemas y metodologías con el fin de ser capaces, sin experimentación excesiva, de hacer estas sustituciones de forma que sirvan óptimamente para sus fines en el uso de los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descritos en la presente memoria descriptiva. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastorno del metabolismo de lípidos, cuando es administrada a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un paciente humano. En una realización de esta composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención contienen también un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que pueden ser administrados sin una toxicidad excesiva. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, líquidos, como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Una exposición a fondo de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en la publicación REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Los expertos en la técnica están habituados al modo de determinar las dosis adecuadas de los compuestos para ser usados en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en la presente memoria descriptiva.

Las dosis terapéuticas son identificadas generalmente a través de un estudio de las gamas de dosis en seres humanos basado en la evidencia preliminar derivada de estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar lugar a un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados para el paciente. El intervalo de dosificación preferida para un animal es de 0,001 mg/kg a 10.000 mg/kg, que incluye 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 5,0 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este intervalo. El esquema de dosificación puede ser de una a dos veces al día, aunque más a menudo o menos a menudo puede ser satisfactorio.

Los expertos en la técnica están también habituados a determinar métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, transdermal, tópica, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesita.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son las adecuadas para una administración enteral, como oral o rectal, transdermal o parenteral a mamíferos, incluido el hombre, para inhibir estearoil-CoA desaturasa y para el tratamiento de estados asociados con la actividad de estearoil desaturasa. En general, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo conjuntamente o mezclado con excipientes o vehículos adecuados para una aplicación en enteral o parenteral. Para una aplicación enteral o parenteral, se prefiere administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según la invención en forma

de comprimidos o cápsulas de gelatina. Estas composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, el ingrediente activo junto con diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/l glicina), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol) y para comprimidos comprende también aglutinantes (por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, caboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona) y disgregantes (por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio) o mezclas efervescentes y absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos pueden estar en la forma de composiciones inyectables, por ejemplo, preferentemente soluciones isotónicas acuosas y supositorios, que pueden ser ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser estirilizadas y/o contener adyuvantes, como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, favorecedores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente útiles. Las composiciones pueden ser preparadas según métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento y contener aproximadamente 0,1-75%, de forma preferente aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para una aplicación transdermal incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del hospedante. De forma característica, los dispositivos transdermales están en la forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera reguladora de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para afianzar el dispositivo a la piel.

La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y la gravedad del estado que esté siendo tratado. Los expertos en la técnica están también habituados en la determinación de los métodos de administración, formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras cuestiones relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesita.

Preparaciones de compuestos

Debe entenderse que en la siguiente descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas expuestas solamente si estas contribuciones dan lugar a compuestos estables.

Debe apreciarse también por los expertos en la técnica que en el procedimiento descrito con posterioridad los grupos funcionales de compuestos intermedios puede que sea necesario que estén protegidos por grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxi incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropyranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R'' (en que R'' es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibenzilo, tritilo y similares. Los grupos protectores para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos.

Los grupos protectores pueden ser añadidos o separados de acuerdo técnicas estándar que son bien conocidas por los expertos en la técnica como se describe en la presente memoria descriptiva.

El uso de grupos protectores se describe en detalle en la publicación de Green, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Ed., Wiley. El grupo protector puede ser también una resina polímera como una resina de Wang o una resina de 2-clorotritil-cloruro.

Se apreciará también por los expertos en la técnica que aunque estos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados a un mamífero y posteriormente metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Estos derivados pueden ser descritos por lo tanto como "profármacos".

Preparación 1

Preparación de 2-amino-N-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida

A. Una mezcla de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (6,58 g, 35,5 mmol) y NaOH (5,40 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se separó tetrahidrofurano a vacío y el residuo se neutralizó con solución de ácido clorhídrico al 5% a pH 5~6. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se secó para suministrar ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico en bruto (5,20 g, 94%). $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 5,79 (s ancho, 1H), 5,36 (s ancho, 2H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 248,4 (M + 1).

B. A una suspensión de ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (5,20 g, 32,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 86,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (8,18 g, 42,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y seguidamente se añadió

hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,78 g, 42,7 mmol), seguido de la adición de bencilamina (4,3 ml, 39,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, seguidamente se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 60% (4,90 g): $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 5,79 (s ancho, 1H), 5,36 (s ancho, 2H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 248,4 (M + 1).

Preparación 4

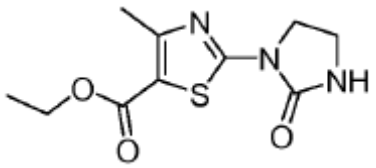
Preparación de 5-(3-(2-cloroetil)ureido)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo

A. Se puso en suspensión 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (5,80 g, 26, 2 mmol) en diclorometano (200 ml). A la suspensión se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y seguidamente se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 5-amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo (4,75 g, 98%).

B. Una mezcla de éster etílico de ácido 5-amino-3-metiltiofeno-2-carboxílico (4,75 g, 25,6 mmol) y 2-cloroetil-isocianato (2,63 ml, 30,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 20 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trituró con hexanos/acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco apagado. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se trituró con hexanos/acetato de etilo para proporcionar un sólido blanco apagado. El sólido combinado se secó para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 82% (6,11 g): $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s ancho, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,60 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27 (q. J = 7,1Hz, 2H), 3,69-3,59 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1 .33 (t. J = 7,1Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 291,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 3

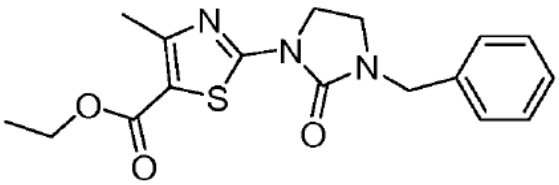
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo




A una solución de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (9,31 g, 49,99 minol) se añadió isocianato de 2-cloroetilo (5,50 ml, 64,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 7 horas, seguido de la adición de carbonato de potasio (8,30 g, 60,0 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,50 g, 1,35 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 23 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con agua (200 ml) y acetato de etilo (50 ml) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 71% (9,10 g): p.f. 197-199 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,69-7,08 (m, 5H), 4,28-4,13 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 332,4 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5

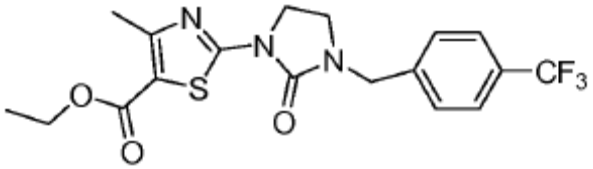
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo




A una suspensión de 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (0,51 g, 2,0 mmol) y carbonato de potasio (0,49 g, 3,54 mmol) en acetona (30 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,30 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con agua (100 ml) y hexanos (30 ml) para proporcionar el compuesto del título de 93% (0,65 g): p.f. 122-124 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,35-7,26 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 346,0 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5.2

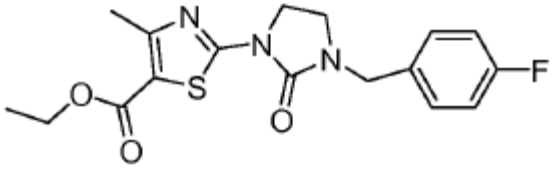
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, haciendo variaciones para sustituir bromuro de bencilo con bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 92%: p.f. 126-127ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,70 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,51 (d,J = 8,1Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00 (t,J = 8,1Hz, 2H), 3,47 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,49(s, 3H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 414,1 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5.3

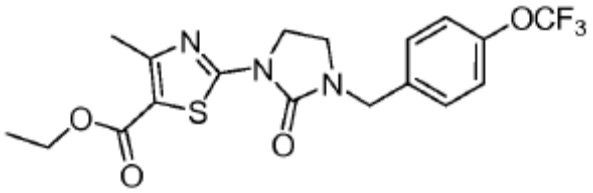
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, haciendo variaciones para sustituir bromuro de bencilo con bromuro de 4-flurobencilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 98%: MS (ES+) *m/z* 364,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5.4

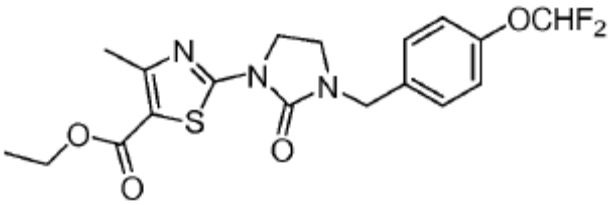
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, haciendo variaciones para sustituir bromuro de bencilo con bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 90%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1 .32 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 430,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5.5

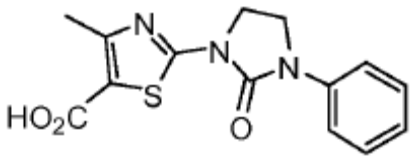
Síntesis de 2-(3-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, haciendo variaciones para sustituir bromuro de bencilo con bromuro de 4-(difluorometoxi)bencilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 88%. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,37 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,48 (t, JF.H = 73,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 412,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6

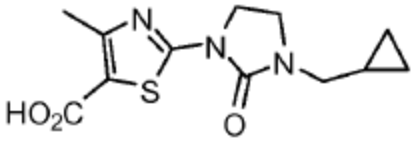
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico



A una solución de 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (1,49 g, 4,49 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,38 g, 9,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 14 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se neutralizó a pH 4~5 con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 93% (1,27 g): ): p.f. 286-289 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,88-7,34 (m, 5H), 4,10-3,76 (m, 4H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 304,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.1

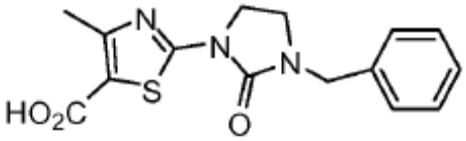
Síntesis de ácido 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 82%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 0,97-0,84 (m, 1H), 0,53-0,37 (m, 2H), 0,20-0,1 1 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 282,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 6.2

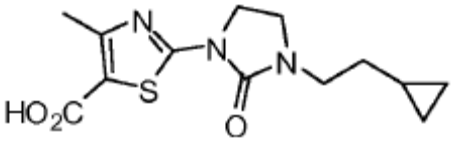
Síntesis de ácido -(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 84%: p.f. 248-249 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,22 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 318,3 (M + 1).

Ejemplo de referencia 6.3

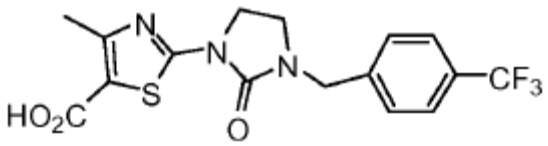
Síntesis de ácido 2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con etil 2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 88%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$), 4,20-3,04 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 1 .50-1,41 (m, 2H), 0,78-0,54 (m, 1H), 0,43-0,28 (m, 2H), 0,10--0,96 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 296,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 6.5

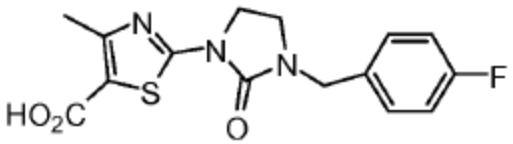
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 85%: p.f. 195-197 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,74 (d, J = 1 1,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1 1,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,47 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 386,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.6

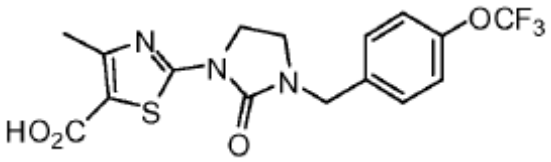
Síntesis de ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 97%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,84-7,07 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,93 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 336,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.7

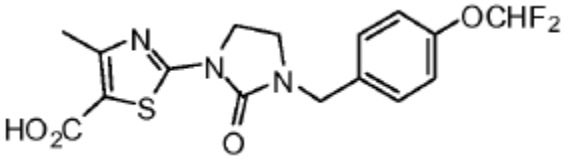
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 64%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,44 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 402,1 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.8

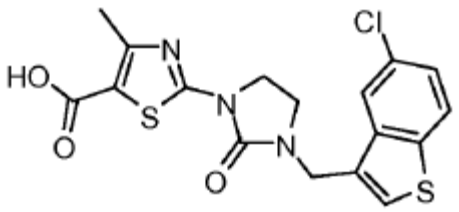
Síntesis de ácido 2-(3-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 88%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,43-6,94 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (t. J = 8,1Hz, 2H), 3,42 (t. J = 8,1Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 384,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.10

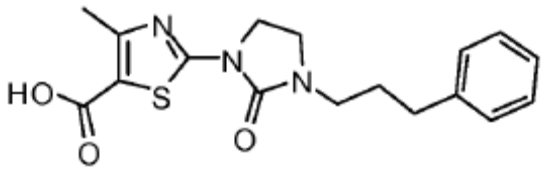
Síntesis de ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 59%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 8,06 (d. J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d. J = 3,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 408,1 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.12

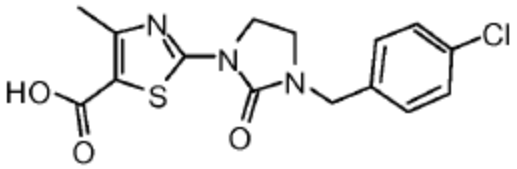
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 99%: p.f. 218-221 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,25-7,10 (m, 5H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,22 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 346,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.13

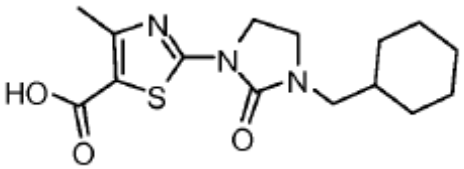
Síntesis de ácido 2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 96%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 352,2 (M + 1). 354,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.14

Síntesis de ácido 2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico

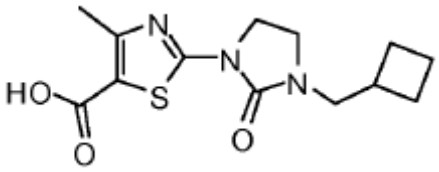


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-

carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 86%: $^{1}$H RMN (300 MHz,DMSO-$d_6$) δ 4,06-3,82 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,98 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 6H), 1,27-1,08 (m, 3H), 0,90-0,72 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 324,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.16

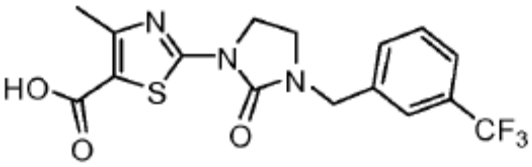
Síntesis de ácido 2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 77%: MS (ES+) *m/z* 296,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 6.24

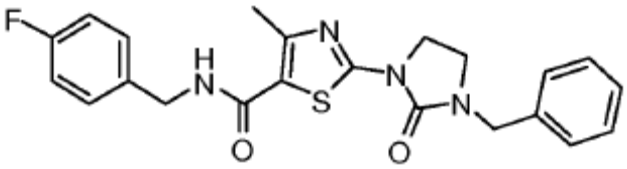
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-metil-2-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo con 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 96%: MS (ES+) *m/z* 386,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 9

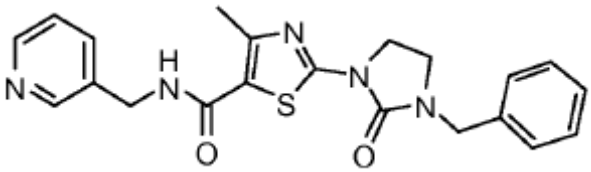
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,32 g, 1,0 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,20 g, 1,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,16 g, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió 4-fluorobencilamina (0,17 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 27 horas a temperatura ambiente, seguidamente se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 58% (0,25 g): p.f. 147-148 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,35-7,20 (m, 7H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 4H), 4,04 (t. J = 7,5 Hz, 2H), 3,42 (t. J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 163,8, 162,4, 160,5, 157,3, 155,3, 1 53,2, 135,5, 133,8, 129,4, 128,9, 128,2, 117,0, 115,7, 47,9, 43,2, 42,0, 41,6, 17,1 ; MS (ES+) *m/z* 425,2 (M + 1).

Ejemplo 9.7

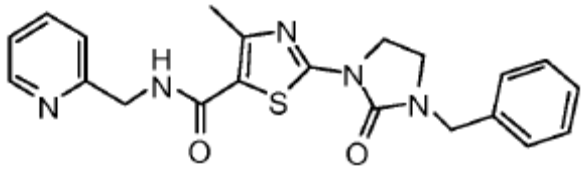
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-fluorobencilamina con 3-(aminometil)piridina para reaccionar con ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 57%: p.f. 153-154 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,56-8,40 (m, 3H), 7,66 (d, J -7,8 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 6H), 4,46-4,35 (m, 4H), 3,96 (t, J -7,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J -7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,3, 157,8, 155,5, 151,7, 149,3, 148,4, 136,7, 135,6, 135,5, 129,1 , 128,2, 127,9, 123,9, 117,9, 47,3, 42,9, 42,4, 40,8, 14,5; MS (ES+) *m/z* 408,1 (M + 1).

Ejemplo 9.8

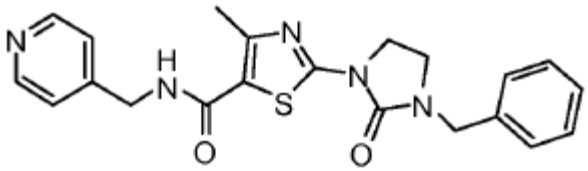
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-fluorobencilamina con 2-(aminometil)piridina para reaccionar con ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 43%: p.f. 149-151 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52-8,46 (m, 2H), 7,72 (t, J -5,7 Hz, 1H), 7,39-7,19 (m, 7H), 4,49 (d, J -5,7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,97 (t, J -7,5 Hz, 2H), 3,42 (t, J -7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,4, 159,1, 157,9, 155,5, 151,5, 149,2, 137,1, 136,7, 129,1 , 128,2, 127,9, 122,4, 121,2, 118,2, 47,3, 45,0, 42,4, 42,0, 17,6; MS (ES+) *m/z* 408,3 (M + 1).

Ejemplo 9.9

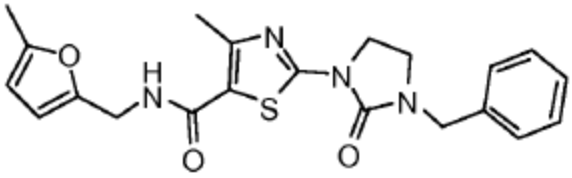
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-fluorobencilamina con 4-(aminometil)piridina para reaccionar con ácido 4-(aminometil)piridine to react wit 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 49%: p.f. 96-97 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,47 (d. J = 4,8 Hz, 2H), 7,31 -7,19 (m, 7H), 6,52 (t. J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (d. J = 5,7 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (t. J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 (t. J = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,8, 157,5, 155,3, 153,7, 149,7, 147,7, 135,4, 128,9, 128,2, 128,0, 122,3, 116,7, 47,9, 42,6, 42,0, 41 .6, 17,3; MS (ES+) *m/z* 408,3 (M + 1).

Ejemplo 9.10

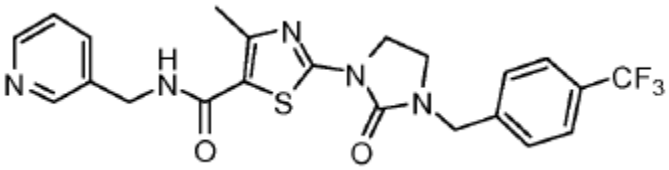
Síntesis de 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilfurano-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir 4-fluorobencilamina con 5-metilfurfilamina para reaccionar con ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 29%: p.f. 138-139 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 6,10 (d. J = 2,7 Hz, 1H), 5,90-5,86 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 4H), 4,04 (t. J = 8,1Hz, 2H), 3,43 (t. J = 8,1Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,1, 157,3, 155,4, 153,1, 152,1, 148,9, 135,5, 128,8, 128,3, 128,0, 117,1, 108,5, 106,3, 47,9, 42,0, 41,6, 37,0, 17,1, 13,5; MS (ES+) *m/z* 41 1,3 (M + 1).

Ejemplo 9.12

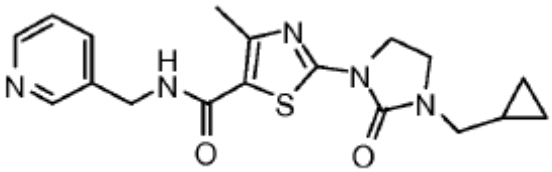
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(triflmmorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina en lugar de bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 49%: p.f. 107-108ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,44(s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,55 (d,J = 5,7 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,04 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,43 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,2, 155,4, 153,5, 149,1, 148,6, 139,6, 135,8, 134,1, 130,5, 128,4, 125,8, 123,6, 122,1, 117,1,47,5,42,0,41,8,41,3, 17,2; MS (ES+) m/z 476,3 (M + 1).

Ejemplo 9.16

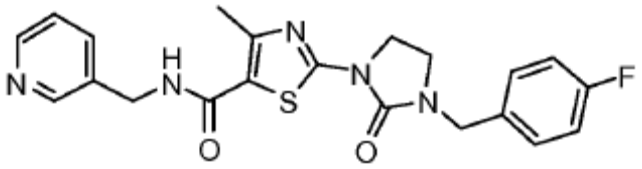
Síntesis de 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina en lugar de bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 33%: p.f. 157-158 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,53-8,47 (m, 2H), 8,42-8,40 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1 .03-0,88 (m, 1H), 0,53-0,37 (m, 2H), 0,25-0,12 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,3, 157,9, 155,2, 151 .7, 149,3, 148,5, 135,6, 135,5, 123,9, 117,7, 48,2, 42,5, 42,3, 41 .5, 17,6, 9,3, 3,6; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1).

Ejemplo 9.19

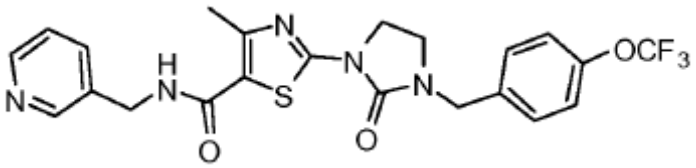
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina en lugar de bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 33%: p.f. 177-179 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,04 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,43 (t, J = 8,1Hz, 2H), 2,58 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164,1 , 162,6, 160,8, 157,3, 155,3, 153,6, 148,5, 136,0, 134,1 , 131,3, 129,9, 123,7, 116,9, 115,9, 115,6, 47,2, 42,0, 41,6, 41,3, 17,2; MS (ES+) *m/z* 475,0 (M + 1).

Ejemplo 9.22

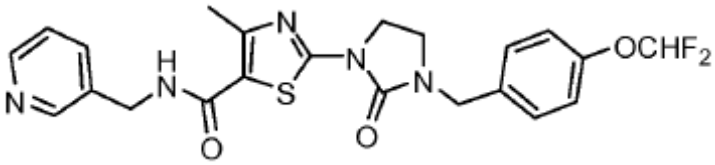
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina en lugar de bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 77%: p.f. 165-166ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8,57 (s, 1H*)*, 8,46 (d. J = 4,5 Hz, 1H*)*, 7,67 (d. J = 8,1Hz, 1H*)*, 7,29-7,14 (m.5H*)*, 6,46 (t. J = 5,4 Hz, 1H*)*, 4,56 (d. J = 5,4 Hz, 2H*)*, 4,43 (s, 2H*)*, 4,04 (t. J = 8,1Hz, 2H*)*, 3,43 (t, J = 8,1Hz, 2H*)*, 2,56 (s, 3H): $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,2, 155,4, 153,5, 149,0, 148,0, 135,8, 134,3, 129,6, 118,6, 117,0, 47,2, 42,0, 41,7, 41,3, 17,2; MS (ES+) *m/z* 492,3 (M+ 1).

Ejemplo 9.24

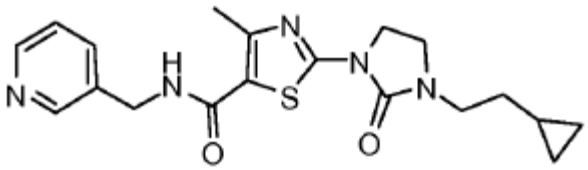
Síntesis de 2-(3-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina en lugar de bencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 65%: p.f. 166-167 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55-8,40 (m, 3H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-6,94 (m, 6H), 4,45-4,35 (m, 4H), 3,97 (t, J = 8,1Hz, 2H), 3,39 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,3, 157,8, 155,5, 151,7, 150,7, 149,3, 148,4, 135,6, 133,8, 130,0, 123,9, 120,1 , 119,4, 117,9, 115,0, 46,6, 42,4, 42,0, 40,8, 17,5; MS (ES+) *m/z* 474,3 (M + 1).

Ejemplo 9.26

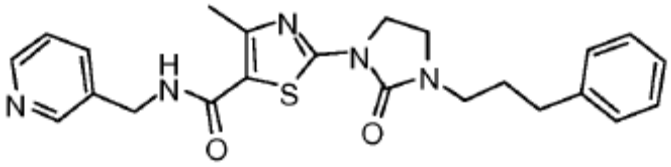
Síntesis de 2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 40%: p.f. 146-147 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,44-1,37 (m, 2H), 0,65-0,54 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 2H), 0,06--0,01 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,5, 155,3, 153,5, 149,0, 148,6, 135,7, 134,1, 123,6, 116,7, 44,0, 42,4, 42,0, 41,2, 32,4, 17,2, 8,4, 4,3; MS (ES+) *m/z* 386,3 (M + 1).

Ejemplo 9.27

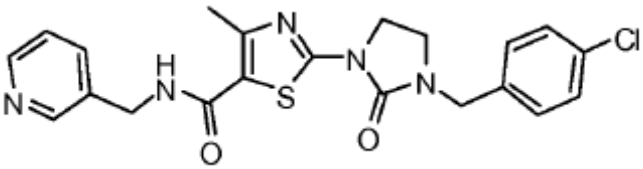
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido wit 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 62%: p.f. 127-128 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,07 (m, 6H), 6,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,31 (t. J = 6,9 Hz, 2H), 2,61 -2,50 (m, 5H), 1,91-1,82 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,4, 155,3, 153,6, 149,0, 148,6, 141,0, 135,8, 134,2, 128,4, 128,2, 126,1 , 123,6, 116,7, 43,6, 42,1 , 41,9, 41,3, 33,0, 28,7, 17,3; MS (ES+) *m/z* 436,3 (M + 1).

Ejemplo 9.28

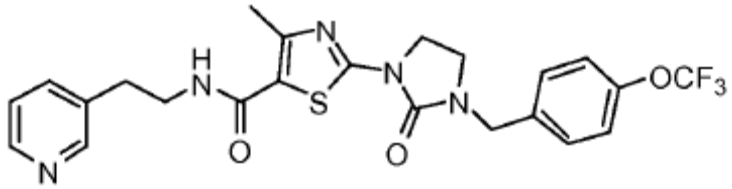
Síntesis de 2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 32%: p.f. 178-179 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,16 (m, 5H), 6,42 (t. J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,3, 1 55,4, 153,6, 149,0, 148,5, 135,9, 134,0, 133,9, 129,6, 129,0, 123,7, 117,0, 47,3, 42,0, 41 .7, 41,3, 17,2; MS (ES+) *m/z* 442,3 (M + ]), 444,3 (M + 1).

Ejemplo 9.32

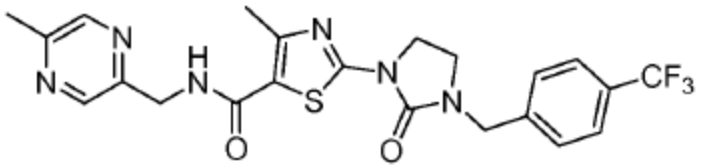
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(2-aminoetil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 21%: p.f. 172-173 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 5H), 5,81 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,2, 155,4, 152,8, 150,1 , 148,9, 148,1 , 136,2, 134,3, 134,2, 129,6, 123,5, 121,4, 117,5, 47,2, 42,0, 41,8, 40,9, 33,0, 17,1 ; MS (ES+) *m/z* 506,4 (M + 1).

Ejemplo 9.33

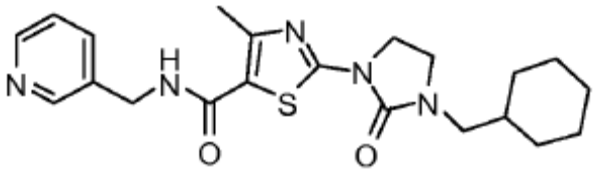
Síntesis de 4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 2-(aminometil)-5-metilpirazina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 42%: p.f. 172-173 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,77 (t. J = 4,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,1 1 -4,05 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,5, 157,5, 155,5, 153,0, 152,6, 148,7, 143,4, 142,7, 139,7, 130,6, 130,2, 128,5, 125,9, 125,8, 122,1, 117,7, 47,6, 42,3, 42,0, 41,9, 21,2, 17,3; MS (ES+) *m/z* 491,2 (M + 1).

Ejemplo 9.35

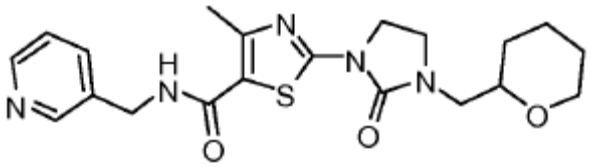
Síntesis de 2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 52%: p.f. 134-136 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57-8,47 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,1 1 -4,03 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,84-1,56 (m, 5H), 1,24-0,84 (m 6H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,5, 155,6, 153,6, 148,9, 148,5, 135,9, 134,2, 123,7, 116,5, 50,3, 43,0, 42,0, 41,3, 36,0, 30,7, 26,2, 25,6, 17,2; MS (ES+) *m/z* 414,3 (M + 1).

Ejemplo 9.36

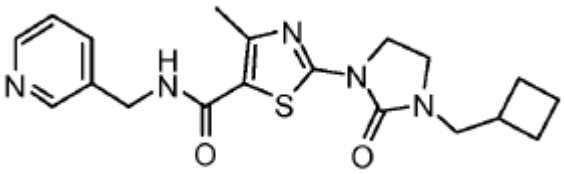
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-arboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 40%: p.f. 174-175 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ,51 -8,40 (m, 2H), 7,61 -7,59 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,58 (s ancho, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06-3,86 (m, 3H), 3,74-3,58 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,51-1 .32 (m, 4H), 1,27-1,14 (m, 1H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,5, 155,5, 153,4, 149,2, 148,7, 135,5, 134,1 , 123,5, 116,7, 76,6, 68,2, 49,0, 44,0, 42,2, 41,2, 28,9, 25,6, 22,8, 17,2 ; MS (ES+) *m/z* 416,3 (M + 1).

Ejemplo 9.37

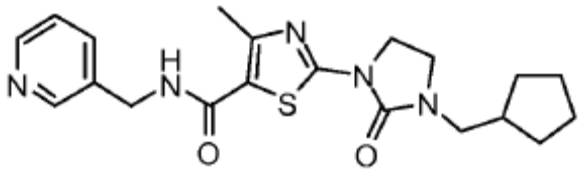
Síntesis de 2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 32%: p.f. 136-137 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53-8,41 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,51 -6,17 (m, 1H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,88-1,79 (m 2H), 1,74-1,65 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,5, 155,5, 153,5, 149,2, 148,7, 135,5, 134,0, 123,5, 116,7, 49,3, 42,5, 42,0, 41,3, 33,7, 26,2, 18,3, 17,2; MS (ES+) *m/z* 386,3 (M + 1).

Ejemplo 9.38

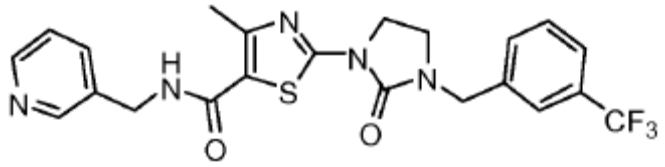
Síntesis de 2-(3-(ciclopentilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(ciclopentilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 61%: p.f. 142-143 ºC (acetato de etilo/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54-8,43 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,45 (s ancho, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 6H), 1,19-1,17 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 157,5, 155,5, 153,6, 149,2, 148,8, 135,5, 134,0, 123,5, 116,6, 48,9, 42,6, 42,0, 41,3, 37,9, 30,3, 25,6, 17,2; MS (ES+) *m/z* 400,3 (M + 1).

Ejemplo 9.43

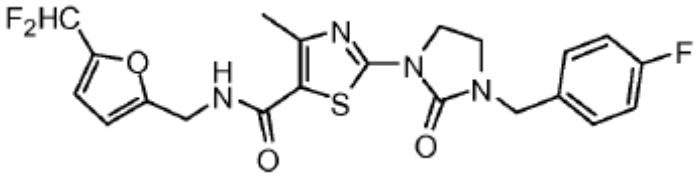
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)-imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 81%: p.f. 175-176ºC (dietil eter); $^{1}$H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,21 (t,J=5,6Hz, 1H), 4,57 (d,J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,59 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,2, 155,5, 153,7, 149,3, 149,0,136,7, 135,6, 133,9, 131,6, 131,5, 131,1, 129,5, 125,0, 124,9, 123,6, 117,1, 47,7, 42,0, 41,9, 41,4, 17,3; MS (ES+) *m/z* 476,4 (M + 1).

Ejemplo 9.44

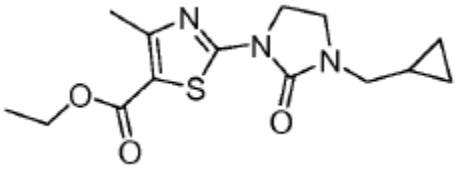
Síntesis de N-((5-(difluorometil)furano-2-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con (5-(difluorometil)furano-2-il)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 47%: p.f. 173-174 ºC (dietil eter); $^{1}$H IMMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,22 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,59-6,56 (m, 1H), 6,55 (t, JH.F = 54,4 Hz, 1H), 6,32-6,29 (m, 1H), 6,01 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,58 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164,2, 162,3, 160,9, 157,5, 155,4, 153,6, 153,3, 146,2, 130,3, 116,9, 115,8, 111,3, 108,4, 105,3, 47,3, 42,0, 41,7, 36,6, 17,3; MS (ES+) *m/z* 465,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 10

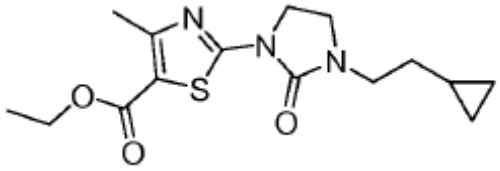
Síntesis de 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



A una suspensión de 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (1,02 g, 4,0 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (0,10 g) y carbonato de potasio (0,90 g, 6,50 mmol) en acetona (80 ml) se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (0,6 ml, 6,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con agua (100 ml) y hexanos (30 ml) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 96% (1,20 g): $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97-0,88 (m, 1H), 0,59-0,42 (m, 2H), 0,25-0,12 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 310,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 10.1

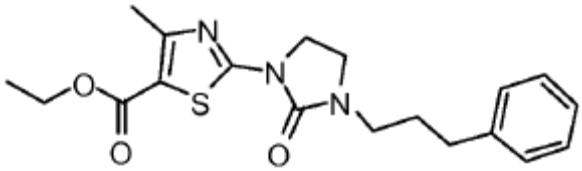
Síntesis de 2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de ciclopropilmetilo con 4-metilbenzosulfonato de 2-ciclopropiletilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 60%: $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44-1,15 (m, 5H), 0,57-0,51 (m, 1H), 0,32-0,22 (m, 2H), -0,07--0,1 1 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 324,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 10.2

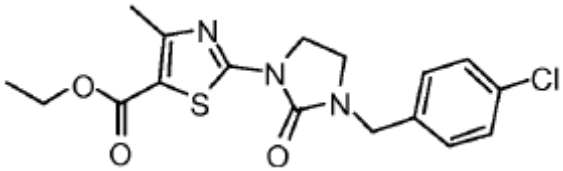
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de ciclopropilmetilo con 1-bromo-3-fenilpropano para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 61%: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,27-7,13 (m, 5H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 374,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 10.3

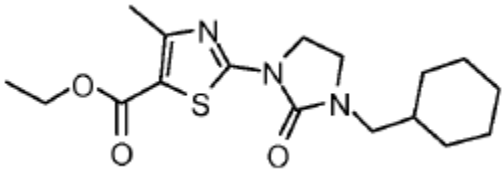
Síntesis de 2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de ciclopropilmetilo con cloruro de 4-clorobencilo para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 84%: p.f. 1 17-1 19 ºC (etil acetate /hexanos); $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 380,2 (M + 1). 382,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 10.4

Síntesis de 2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

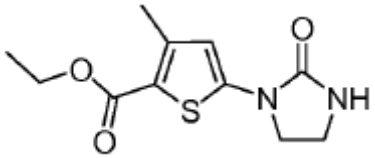


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de ciclopropilmetilo con (bromometil)ciclohexano para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 76%: $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,27

(q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,57-3,40 (m, 2H), 3,1 1 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,86-1 .55 (m, 5H), 1,31 -1 .1 1 (m, 7H), 0,97-0,82 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 352,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 12

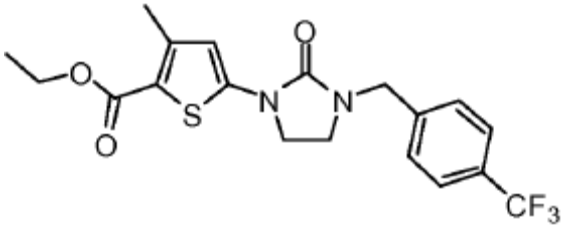
Síntesis de 3-metil-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-(3-(2-cloroetil)ureido)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo (6,11 g, 21,02 mmol) y carbonato de potasio (2,91 g, 21,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 ºC durante 5 h y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió en partes entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (2x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido color crema con un rendimiento de 88% (4,70 g): $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,16 (s, 1H), 5,15 (s ancho, 1H), 4,28 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,71 -3,64 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 255,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 13

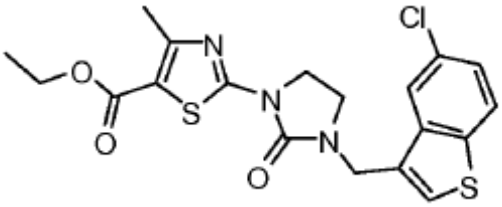
Síntesis de 3-metil-5-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo



A una suspensión agitada de -metil-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo (3,00 g, 11,8 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió en una parte hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,57 g, 14,15 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, seguidamente se añadió bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (3,39 g, 14,16 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas, seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (200 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido color crema con un rendimiento de 89% (4,32 g): $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 413,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 13.5

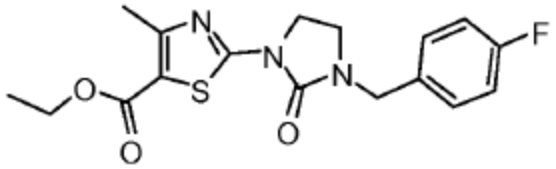
Síntesis de 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo con 3-(bromometil)-5-clorobenzo[b]tiofeno para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 65%: MS (ES+) *m/z* 436,1 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 13.17

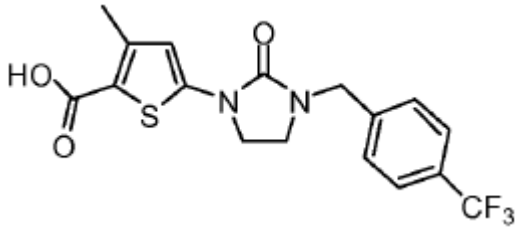
Síntesis de 4-metil-2-(2-oxo-3-(quinolin-8-ilmetil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, haciendo variaciones necesarias para sustituir bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo con 1-(bromometil)-4-flurobenceno para reaccionar con 4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 69%: $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,28 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,47 (s, 2H, 4,29 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 413,3 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 14

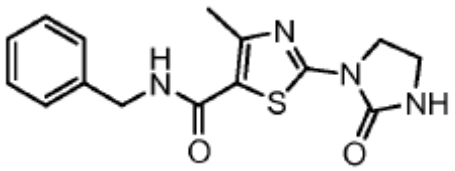
Síntesis de ácido 3-metil-5-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico



Una mezcla de 3-metil-5-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo (4,31 g, 10,5 mmol) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (60 ml, 60 mmol) en etanol, 120 ml, se agitó a reflujo durante 1,5 h, seguidamente se enfrió a 0 ºC y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10% a pH ~2. El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y etanol y se seguidamente se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con rendimiento de 91% (3,68 g): $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,37 (s ancho, 1H), 7,74 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 385,2 (M + 1).

Ejemplo 22

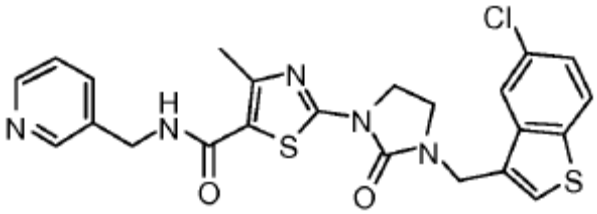
Síntesis de N-bencil-4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida



A una solución de 2-amino-N-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida (3,00 g, 12,1 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,13 g, 24,3 mmol), seguido de la adición de isocianato de 2-cloroetilo (1,66 g, 15,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con agua (100 ml) y t-butil-metil-éter (200 ml). El sólido blanco resultante se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (2,01 g, 14,55 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,16 g, 0,44 mmol) en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con agua (200 ml) y acetato de etilo (50 ml). El residuo se recristalizó en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 60% (2,3 g): ); $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 4,33 (d, 21 J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); $^{13}$C RMN (75 MHz, DMSO-$d_6$) δ 162,2, 157,6, 157,1 , 151 .4, 140,1 , 128,6, 127,6, 127,1 , 118,1 , 44,5, 43,0, 37,7, 17,5; MS (ES+) *m/z* 317,2 (M + 1).

Ejemplo de Referencia 32

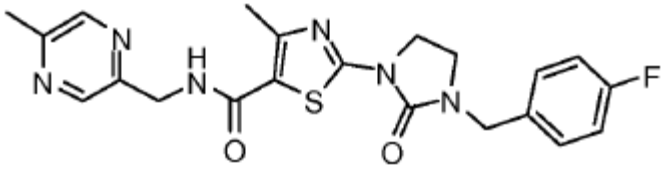
Síntesis de 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0,55 g, 1,35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió 1-hidroxi-benzotriazol (0,22 g, 1,62 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,31 g, 1,62 mmol), diisopropiletamina (0,85 ml, 4,87 mmol) y 3-(aminometil)piridina (0,17 ml, 1,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y seguidamente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluida con acetato de etilo al 55-75% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con rendimiento de 45% (0,30 g): p.f. 185-187 ºC (diclorometano/hexanos); $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,09 (s ancho, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 498,1 (M + 1).

Ejemplo 32.10

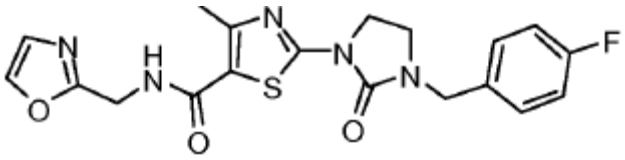
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con (5-metilpirazin-2-il)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 38%: p.f. 191-193 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,76 (s ancho, 1H), 4,70 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 441,2 (M + 1).

Ejemplo 32.11

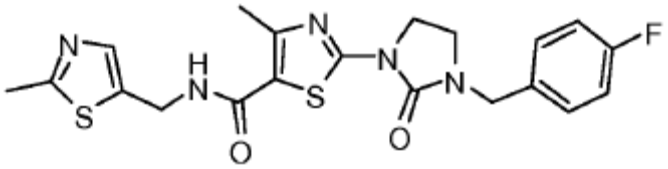
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con oxazol-2-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 32%: p.f. 187-189 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,35 (s ancho, 1H), 4,70(d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 416,2 (M + 1).

Ejemplo 32.12

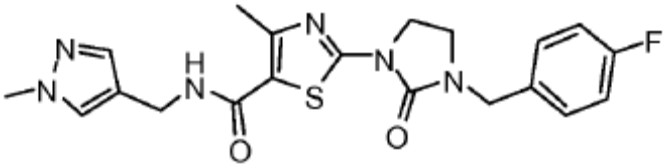
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[&]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con (2-metiltiazol-5-il)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 45%: p.f. 213-215 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,29 (s ancho, 1H), 4,62 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,483,43 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 446,1 (M + 1).

Ejemplo 32.13

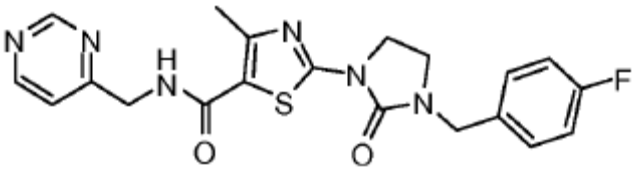
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con (1-metil-1-H-pirazol-4-il)metanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 44%: p.f. 173-175 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 429,2 (M + 1).

Ejemplo 32.14

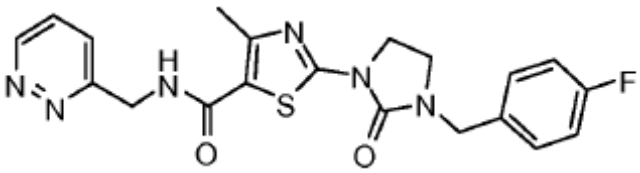
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[[pound]]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con pirimidin-4-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 71%: p.f. 175-176 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427,2 (M + 1).

Ejemplo 32.15

Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridazin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

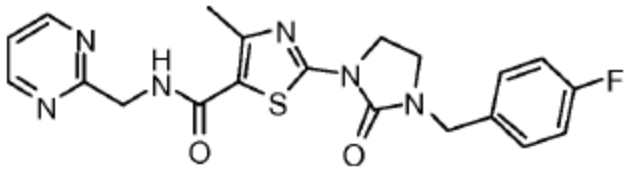


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[[pound]]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridazin-3-ilmetanamina, se obtuvo el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 52%: p.f. 222-225 ºC (diclorometano/hexanos); $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,15 (dd, J = 4,8, 1 .6 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,69 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427,2 (M + 1).

Ejemplo 32.16

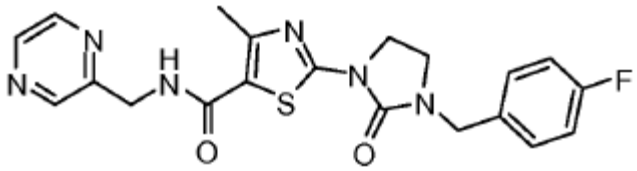
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piriniidin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílic con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con pirimidin-2-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 70%: p.f. 205-207 ºC (diclorometano/hexanos); $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,41-7,7,34 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427,2 (M + 1).

Ejemplo 32.17

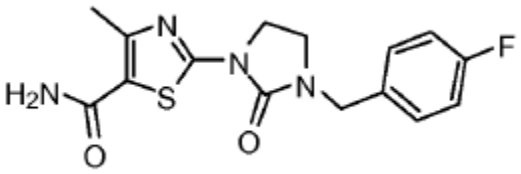
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con pirazin-2-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 42%: p.f. 185-187 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)6 8,65 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,09 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J-9,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 427,2 (M + 1).

Ejemplo 32.18

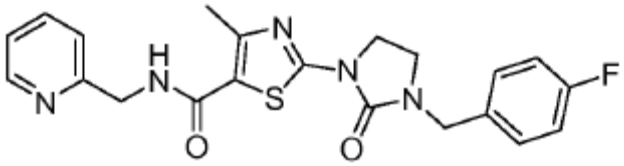
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[[pound]]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con cloruro de amonio, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 43%: p.f. 201-203 ºC; $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,38-7,31 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 335,1 (M + 1).

Ejemplo 32.21

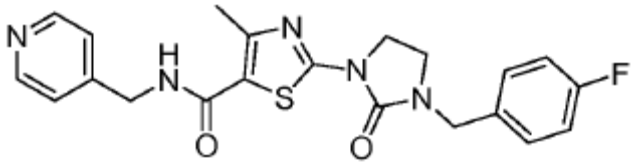
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-2-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 54%: p.f. 183-185 ºC; $^{1}$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,60-8,56 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,45-7,23 (m, 6H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,07 (t. J = 9,0 Hz, 2H), 3,52 (t. J = 9,0 Hz, 2H)2,55 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 426,2 (M + 1).

Ejemplo 32.23

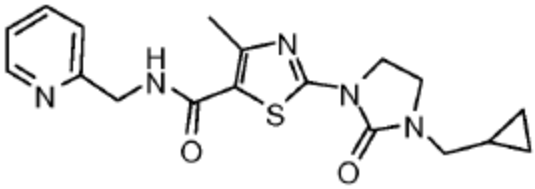
Síntesis de 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-4-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 60%: p.f. 146-149 [deg.]C; $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,21 (s ancho, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 426,3 (M + 1).

Ejemplo 32.24

Síntesis de 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, haciendo variaciones necesarias para sustituir ácido 2-(3-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico con ácido 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-3-ilmetanamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 64%: p.f. 148-151 ºC (diclorometano/hexanos); $^{1}$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,21 -7,18 (m, 1H), 7,1 1-7,09 (m, 1H), 4,69 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,19 (d, J = 7,1Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,00-0,91 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H); $^{13}$C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6, 157,8, 155,9, 155,2, 152,4, 148,8, 136,8, 122,4, 122,0, 117,8, 48,6, 44,6, 42,3, 42,1, 17,2, 8,9, 3,4; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1).

Ejemplo 63

Medición de la actividad de inhibición de estearoil-CoA desaturasa de un compuesto de ensayo usando microsomas de hígado de ratón

La identificación de compuestos de la invención como inhibidores de SCD se realizó fácilmente usando el procedimiento de ensayo microsomal de SCD descrito por Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, págs. 2510-2514.

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

Ratones no consaguíneos y CR machos, con una dieta de elevado contenido de hidratos de carbono y bajo

contenido de grasas, bajo anestesia ligera de halotano (15% en aceite mineral) son sacrificados por desangrado durante periodos de elevada actividad enzimática. Los hígados son inmediatamente aclarados con solución de NaCl al 0,9% fría, pesados y troceados con tijeras. Todos los procedimientos se realizan a 4 ºC salvo que se especifique otra cosa. Los hígados se homogeneízan en una solución (1/3 p/v) que contiene sacarosa 0,25 M, tampón de fosfato de potasio 62 mM (pH 7,0) KCl 0,15 M, N-acetilcisteína 15 mM, $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 0,1 mM usando 4 carreras de un homogeneizador de tejidos Potter-Elvehjem. El homogenato se centrifuga a 10.400x g durante 20 minutos para eliminar mitocondrias y debris celular. La materia sobrenadante se filtra a través de una estopilla y se centrifuga a 105.000x g durante 60 minutos. El sedimento microsomal se vuelve a poner suavemente en suspensión en la misma solución de homogeneización con un homogeneizador pequeño de vidrio/teflón y se almacena a -70 ºC. Se valora enzimáticamente la ausencia de contaminación mitocondrial. La concentración de proteínas se mide usando albúmina de suero bovino como patrón.

Incubación de microsomas de hígado de ratón con compuestos del ensayo:

La actividad de desaturasa se mide como la liberación de $^3H_2O$ a partir de [9,10-$^3$H]estearoil-CoA. Las reacciones por condiciones puntuales de ensayo son como siguen: 2 µl de estearoil-CoA 1,5 mM, 0,25 µl de 1 mCi/ml de $^3$H estearoil-CoA, 10 µl de NADH 20 mM, 36,75 µl de tampón PK 0,1 M ($K_2HPO_4$/$NaH_2PO_4$, pH 7,2). El compuesto del ensayo o solución testigo se añade en un volumen 1 µl. Las reacciones se comienzan añadiendo 50 µl de microsomas (1,25 mg/ml). Las placas se mezclan y después de 15 minutos de incubación en un bloque de calentamiento (25 ºC), las reacciones se detienen mediante la adición de 10 µl de PCA al 60%. Seguidamente se transfiere una parte alícuota de 100 µl a una placa de filtración pretratada con carbón y la placa se centrifuga a 4.000 rpm durante 1 minuto. El flujo transversal que contiene el $^3H_2O$ liberado por la reacción de desaturación de SCD1 es añadido a un fluido de centelleo y se mide la radioactividad en un dispositivo Packard TopCount. Los datos se analizan para identificar la $IC_{50}$ para los compuestos del ensayo y compuestos de referencia. Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando fueron ensayados en este ensayo. La actividad se definió en términos de % de actividad enzimática de SCD que permanecía a la concentración deseada del compuesto del ensayo o como la concentración $IC_{50}$. La $IC_{50}$ (afinidad) de los compuestos del ensayo hacia estearoil-CoA desaturasa está comprendida entre aproximadamente 20 mM y 0,0001 µM o entre aproximadamente 5 µM y 0,0001 µM o entre aproximadamente 1 µM y 0,0001 µM.

La siguiente tabla proporciona datos que ilustran ejemplos representativos y sus datos de $IC_{50}$ microsomales (µM).

Datos de actividad de los ejemplos

| Ejemplo de referencia | Nombre del compuesto | IC50 microsomal (µM) |
|---|---|---|
| 9.39 | 2-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida | 0,124 |
| 26.1 | 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida | 0,039 |
| 55.8 | N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida | 0,027 |
| 32.8 | 4-metil-2-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida | 0,267 |
| 60 | 1-(5-(4-bencil-1H-imidazol-2-il)-4-metiltiofen-2-il)-3-(4-fluorobencil)imidazolidin-2-ona | 0,428 |
| 38.1 | 1-(5-(isoxazol-5-il)-4-metiltiazol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-imidazolidin-2-ona | 1,243 |
| 44 | 1-(4-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-2-ona | 0,152 |
| 23.6 | N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida | 0,495 |
| 19.10 | 2-(1-(2-(4-clorofenilamino)-2-oxoetil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida | 0,577 |
| 27.3 | N-bencil-2-(3-bencil-2-iminoimidazolidin-1-il)-metiltiazol-5-carboxamida | 0,025 |
| 17.3 | 4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida | 0,012 |

| | | |
|---|---|---|
| 23,2 | 3-((3-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)benzoato de etilo | 0,061 |
| 45 | 1-(5-bromo-4-metiltiazol-2-il)-3-(4-(trifluorometil)-bencil)imidazolidin-2-ona | 0,459 |

Los expertos en la técnica son conocedores de una diversidad de modificaciones para este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de estearoil-CoA desaturasa en microsomas o en células por compuestos del ensayo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente del mismo, en que el compuesto se selecciona entre:

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilfurano-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-difluorometoxi)bencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(3-fenilpropil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-clorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida

4-metil-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(2-oxo-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)bencil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

N-((5-(difluorometil)furano-2-il)metil)-2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridazin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(2-ciclopropiletil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

4-metil-2-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)imidazolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclobutilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclopentilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;

N-bencil-4-metil-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-5-carboxamida; y

2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que el compuesto es 2-(3-bencil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que el compuesto

es 2-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que el compuesto es 2-(3-(4-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento de una enfermedad o estado que es síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos de peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal o enfermedades relaciones con leptina.