

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 995**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 277/46</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/48</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/429</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/82</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 493/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2007 PCT/US2007/070029**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07140439**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2007 E 07797908 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2024349**

54 Título: **Compuestos como ligandos del receptor cannabinoide y sus usos**

30 Prioridad:

**31.05.2006 US 809615 P**

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

**11.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DART, MICHAEL J.;  
CARROLL, WILLIAM A.;  
FLORJANCIC, ALAN S.;  
FROST, JENNIFER M.;  
GALLAGHER, MEGAN E.;  
KOLASA, TEODOZYJ;  
LI, TONGMEI;  
NELSON, DEREK W.;  
PATEL, MEENA V.;  
PEDDI, SRIDHAR;  
PEREZ-MEDRANO, ARTURO;  
RYTHER, KEITH B. y  
TIETJE, KARIN ROSEMARIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 995 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 como ligandos del receptor cannabinoide y sus usos

Esta solicitud reivindica la prioridad del documento de solicitud provisional con n° de serie 60/809.615 presentada el 31 de mayo del 2006.

### 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos que son ligandos del receptor de cannabinoide, a composiciones que comprenden tales compuestos y a métodos para tratar afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones.

### Antecedentes

10 (-)- $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el principal constituyente psicoactivo de la marihuana, ejerce una amplia escala de efectos biológicos a través de sus interacciones con dos subtipos de receptor cannabinoide, CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Los receptores CB<sub>1</sub> se expresan ampliamente en el sistema nervioso central y en un grado menor en la periferia en una variedad de tejidos de los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Por el contrario, los receptores CB<sub>2</sub> se expresan más abundantemente en múltiples órganos linfoides y células del sistema inmune, incluyendo bazo, timo, amígdalas, médula ósea, páncreas y células cebadas.

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

20 El dolor es el síntoma más común de enfermedad y la queja más frecuente que presentan los pacientes a los médicos. El dolor está segmentado comúnmente por la duración (agudo frente a crónico), la intensidad (suave, moderada y grave) y el tipo (nociceptivo frente a neuropático).

25 El dolor nociceptivo es el tipo de dolor mejor conocido y está causado por una lesión tisular detectada por los nociceptores en el sitio de la lesión. Después de la lesión, el sitio se vuelve una fuente de dolor progresivo y sensibilidad. Este dolor y sensibilidad se consideran dolor nociceptivo "agudo". Este dolor y sensibilidad disminuyen gradualmente a medida que progresa la curación y desaparece cuando la curación es completa. Ejemplos de dolor nociceptivo agudo incluyen intervenciones quirúrgicas (dolor postoperatorio) y fracturas óseas. Aunque puede no haber un daño nervioso permanente, el dolor nociceptivo "crónico" es el resultado de algunas afecciones cuando el dolor se extiende más allá de seis meses. Ejemplos de dolor nociceptivo crónico incluyen osteoartritis, artritis reumatoide y afecciones musculoesqueléticas (por ejemplo, dolor de espalda), dolor por cáncer, etc.

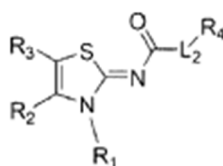
30 El dolor neuropático se ha definido como un "dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso" por la International Association for the Study of Pain. El dolor neuropático no está asociado con una estimulación nociceptiva, aunque el paso de impulsos nerviosos, que es finalmente percibido como dolor por el cerebro, es el mismo en el dolor nociceptivo y neuropático. La expresión dolor neuropático abarca una amplia gama de síndromes de dolor con diversas etiologías. Los tres tipos de dolor más comúnmente diagnosticados de naturaleza neuropática son neuropatía diabética, neuropatía de cáncer y dolor por VIH. Además, el dolor neuropático se diagnostica en pacientes con una amplia variedad de otros trastornos, incluyendo neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, neuralgia traumática, miembro fantasma, así como una variedad de otros trastornos con un origen definido por una enfermedad o desconocido.

35 El control del espectro de las etiologías del dolor sigue siendo un gran problema de salud pública y tanto los pacientes como los médicos están buscando estrategias mejoradas para controlar eficazmente el dolor. Ninguna de las terapias o fármacos actualmente disponibles tratan de forma eficaz todos los tipos de estados de dolor nociceptivo y neuropático. Los compuestos de la presente invención son moduladores novedosos del receptor CB<sub>2</sub> que tienen utilidad para tratar el dolor, incluyendo el dolor nociceptivo y neuropático.

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

### Compendio

45 En la realización principal, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sales, profármacos, sales de profármacos o combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables,



(I).

en donde:

5  $R_1$  es alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-;

10  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y cada uno es independientemente hidrógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, azidoalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo,  $-(CR_3R_k)_n-OR_p$ ,  $-C(O)H$ ,  $R_cR_dN-$ ,  $R_cR_dN$ -alquilen-,  $R_eR_fNC(O)-$  o  $R_gR_7$ ; o  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente fusionado a un benzo o un heteroarilo monocíclico, dicho anillo monocíclico contiene cero, uno o dos dobles enlaces adicionales, cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de nitrógeno como átomos de anillo; dos átomos no adyacentes de dicho anillo monocíclico pueden estar opcionalmente enlazados por un puente alquenileno de 2, 3 o 4 átomos de carbono, u opcionalmente enlazados por un puente alquileneno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, dicho anillo monocíclico está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, alquilo, alquilsulfonilo, halo,  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo) y haloalquilo; dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho anillo monocíclico, junto con el átomo de carbono al cual están fijados, forman opcionalmente un anillo cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, en donde el anillo cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;

20 con la condición de que cuando  $R_1$  es cicloalquilalquilo y  $L_2$  es un enlace sencillo, entonces  $R_2$  y  $R_3$  ambos no son alquilo;

25  $R_4$  es un cicloalquilo con puente o un heterociclo con puente; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo,  $-OR_p$ ,  $-NR_cR_d$ , oxo, halo, haloalquilo, carboxi y  $=CH_2$ ;  $R_7$  y  $R_8$ , son independientemente arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclo;

$R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo o heterociclosulfonilo;

30  $R_c$  y  $R_d$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o arilalquilo;

$R_e$  y  $R_f$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$L_2$  es un enlace sencillo, alquileneno,  $-NR_g-$  o  $-NR_g$ -alquilen- en donde el resto alquileneno está fijado a  $R_4$  de fórmula (I);

$R_g$  es hidrógeno o alquilo.

35 Los restos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y heteroarilo, como sustituyentes o parte de un sustituyente, representado por  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, hidroxí, hidroxialquilo,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NZ_1Z_2$  y  $(NZ_3Z_4)$ carbonilo;

$Z_1$  y  $Z_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo o formilo;

$Z_3$  y  $Z_4$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

$R_j$  y  $R_k$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo o haloalquilo;

$R_p$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y

45  $n$  es 1, 2, 3, 4 o 5.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización de la presente descripción, se describe un método para tratar el dolor, dolor nociceptivo y dolor neuropático, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado a partir del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos inmunes, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmune, trastornos respiratorios y trastornos cardiovasculares en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para la neuroprotección en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 15 Definición de términos

Para una variable que se presenta más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o en cualquier otra fórmula de la presente memoria, su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los casos posibles. Se permiten combinaciones de sustituyentes solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden ser aislados a partir de una mezcla de reacción.

Tal y como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

25 El término "alqueno" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alqueno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2, 3 o 4 átomos de carbono y contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ .

30 El término "alcoxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

35 El término "alcoxialcoxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

40 El término "alcoxialcoxilquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxialcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alcoxialcoxilquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

El término "alcoxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, metoximetilo y 3-metoxipropilo.

45 El término "alcoxicarbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

50 El término "alcoxicarbonilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxicarbonilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-terc-butoxicarboniletilo.

El término "alquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo,

etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 4-metilpentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

5 El término "alquilcarbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

10 El término "alquilcarbonilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

15 El término "alquileo" representa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

El término "-alquileo- $\text{NR}_g-$ " tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo  $-\text{NR}_g-$ , tal y como se define en esta memoria.

20 El término "alquilsulfínilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo sulfínilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilsulfínilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfínilo y etilsulfínilo.

25 El término "alquilsulfínalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilsulfínilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilsulfínalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfínilmetilo y etilsulfínilmetilo.

El término "alquilsulfonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

30 El término "alquil sulfonilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilsulfonilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquil sulfonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

35 El término "alquiltio" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, terc-butiltio y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquiltio, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltioetilo y 2-(etiltio)etilo.

40 El término "alquinilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetileno, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

45 El término "arilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa fenilo, un arilo bicíclico o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo o un fenilo fusionado a un cicloalquilo o un fenilo fusionado a un cicloalqueno. Ejemplos representativos del arilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico se ilustra por un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Ejemplos representativos de anillo de arilo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, antraceno, fenantreno, dihidroantraceno, fluorenilo, 1,2-dihidroacenaftalenilo y tetrahidrofenantrenilo. El fenilo y los arilos bicíclicos y tricíclicos están unidos al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del fenilo, arilos bicíclicos y tricíclicos, respectivamente.

El término "arilalcoxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria.

Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, benciloxi, 2-feniletoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.

5 El término "arilalcoxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilalcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de arilalcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-(benciloxi)etilo y 3-(benciloxi)propilo.

10 El término "arilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naftiletilo y 1-feniletilo.

El término "arilalquenilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Un ejemplo de arilalquenilo es 2-fenilvinilo.

15 El término "arilaquilitio" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilalquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de arilaquilitio incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletilitio, 3-naft-2-ilpropilitio y 5-fenilpentilitio.

El término "arilcarbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, benzoílo y naftoílo.

20 El término "ariloxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.

25 El término "ariloxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo ariloxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropilo y 3-bromofenoximetilo.

El término "arilsulfonilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo arilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto de origen a través de un grupo sulfonilo, tal y como se define en esta memoria.

El término "azido" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -N<sub>3</sub>.

30 El término "azidoalquilo", tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo azido, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria.

El término "carbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -C(O)-.

El término "carboxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -CO<sub>2</sub>H.

35 El término "carboxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo carboxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero no se limitan a, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

El término "ciano" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -CN.

40 El término "cianoalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo ciano, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

45 El término "cicloalquenilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un sistema de anillo monocíclico o tricíclico que contiene cero heteroátomos en el anillo. El cicloalquenilo monocíclico tiene tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de tres o cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Ejemplos representativos de sistemas de anillo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo tal como 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo y similares, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo. Los sistemas de anillo bicíclicos se ilustran por un anillo cicloalquenilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico o un anillo cicloalquenilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquenilo monocíclico. Ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno y octahidronaftalenilo. El anillo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico puede estar añadido al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono que pueda ser sustituido dentro del cicloalquenilo monocíclico o bicíclico.

El término "cicloalquenilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo cicloalqueno tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria.

5 El término "cicloalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico o con puente. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo bicíclico se ilustran por un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico. Ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[6.1.0]nonano, octahidroindeno y decahidronaftaleno. El cicloalquilo tricíclico se ilustra por un cicloalquilo bicíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico. Un ejemplo de un cicloalquilo tricíclico es decahidrociclopropa[ff]indeno. El cicloalquilo espirocíclico se ilustra por un anillo cicloalquilo monocíclico, en donde dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono del anillo, forman un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es espiro[2.5]octano. El cicloalquilo con puente se ilustra por un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquilo bicíclico o un cicloalquilo tricíclico, en donde dos átomos de carbono no adyacentes del grupo están enlazados a través de un puente alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono o enlazados por un puente alqueno de 2, 3 o 4 átomos de carbono. El cicloalquilo monocíclico con puente también contiene un puente alqueno adicional de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, enlazando dos átomos de carbono no adyacentes del grupo. Ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptano, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano (noradamantano u octahidro-2,5-metanopentaleno) y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los grupos cicloalquilo monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico y con puente de la presente invención se pueden añadir al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible de los grupos.

25 El término "cicloalquilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa a grupo cicloalquilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo y 1-ciclopropilmetilo.

El término "formilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -C(O)H.

30 El término "formilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo formilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, pero no se limitan a, formilmetilo y 2-formilmetilo.

El término "halo" o "halógeno" tal y como se utiliza en esta memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

35 El término "haloalcoxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alcoxi, tal y como se define en esta memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalcoxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo haloalcoxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alqueno, tal y como se define en esta memoria. Un ejemplo de haloalcoxialquilo es 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo.

40 El término "haloalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo alquilo, tal y como se define en esta memoria, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, 2, 2, 2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

45 El término "heteroarilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ilustra por un heteroarilo monocíclico fusionado a fenilo o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzo-dioxolilo, benzotienilo, cromenilo, cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo, tienopiridina y tienopiridinilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos están conectados al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los grupos.

- 5 El término "heteroarilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un heteroarilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo, tien-3-ilmetilo, 3-tienilpropilo, piri-dinilmetilo y 2-(1*H*-indolil)etilo.
- 10 El término "heteroarilcarbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heteroarilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilcarbonilo, 1H-imidazol-2-ilcarbonilo, 1H-imidazol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, 6-cloropiridin-3-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbonilo, (6-(ciano)piridin-3-il)carbonilo, (2-(ciano)piridin-4-il)carbonilo, (5-(ciano)piridin-2-il)carbonilo, (2-(cloro)piridin-4-il)carbonilo, pirimidin-5-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo y tien-3-ilcarbonilo.
- 15 El término "heteroariloxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heteroarilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero no se limitan a, fur-3-iloxi, 1H-imidazol-2-iloxi, 1H-imidazol-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi, (6-(ciano)piridin-3-il)oxi, (2-(ciano)piridin-4-il)oxi, (5-(ciano)piridin-2-il)oxi, (2-(cloro)piridin-4-il)oxi, pirimidin-5-iloxi, pirimidin-2-iloxi, tien-2-iloxi y tien-3-iloxi.
- 20 El término "heteroariloxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heteroariloxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de heteroariloxialquilo incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.
- 25 El término "heteroarilsulfonilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heteroarilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, tal y como se define en esta memoria.
- 30 El término "heterociclo" o "heterocíclico" tal y como se utiliza en esta memoria, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico o con puente, el cual contiene al menos un heteroátomo. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S y opcionalmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6, 7 o 8 miembros contiene cero, uno o dos doble enlaces y uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en O, N y S. Ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano.
- 35 El heterociclo bicíclico de la presente invención se ilustra por un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo monocíclico cicloalquilo o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiofano, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros en donde dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono forman un cicloalquilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos alquilo. Un ejemplo de un espiroheterociclo es 5-oxaspiro[3,4]octano. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo. El heterociclo con puente se ilustra por un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico, en donde dos átomos de carbono no adyacentes del grupo están enlazados a un puente alquileo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o enlazados a través de un puente alquileo de 2, 3 o 4 átomos de carbono. El heterociclo monocíclico con puente también puede contener un puente alquileo adicional de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, enlazando dos átomos de carbono no adyacentes del grupo. Ejemplos representativos de heterociclo con puente incluyen, pero no se limitan a, 2-oxatriciclo[3.3.1.<sup>1,3,7</sup>]decano, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1,4-metanociclopenta[c]furano, oxabicyclo[2.2.1]heptano y 2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonano. Los grupos heterociclo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, espirocíclicos y con puente están conectados al resto molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro del grupo.
- 60



El término "heterocicloalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un heterociclo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiranimetilo, 2-morfoliniletilo y tetrahidrofuranilmetilo.

- 5 El término "heterociclocarbonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un heterociclo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo carbonilo, tal y como se define en esta memoria.

10 El término "heterociclocarbonilalquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un heterociclocarbonilo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria.

El término "heterociclooxi" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heterociclo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de heterociclooxi incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

- 15 El término "heterociclooxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heterociclooxi, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Un ejemplo de heterociclooxialquilo es 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo)etilo.

El término "heterociclosulfonilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo heterociclo, tal y como se define en esta memoria, añadido al resto molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, tal y como se define en esta memoria.

- 20 El término "hidroxi" o "hidroxilo," tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa al menos uno grupo hidroxilo, tal y como se define en esta memoria, está añadido al resto molecular de origen a través de un grupo alquileo, tal y como se define en esta memoria. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxiétilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, 2-etil-4-hidroxihexilo y 2-metil-propanol.

- 25 La expresión "grupo hidroxiprotector" o "grupo O-protector" significa un sustituyente, que protege grupos hidroxilo contra reacciones no deseables durante procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos hidroxiprotectores incluyen, pero no se limitan a, éteres metílicos sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, bencilo y trifenilmetilo; tetrahidropiraniol éteres; éteres etílicos sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; silil éteres, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, metileno-acetal, acetona y bencilideno-acetal; orto-ésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos. Los grupos hidroxiprotectores comúnmente utilizados se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

- 35 La expresión "grupo nitrógeno protector" tal y como se utiliza en esta memoria, significa aquellos grupos que protegen un grupo amino contra reacciones no deseables durante procedimientos sintéticos. Los grupos nitrógeno protectores preferidos son acetilo, benzoilo, benzol, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), terc-butylacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (tritylo).

El término "nitro" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "oxo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un resto =O.

- 40 El término "sulfonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -S(O)-.

El término "sulfonilo" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un grupo -SO<sub>2</sub>-.

El término "tautómero" tal y como se utiliza en esta memoria, significa un desplazamiento de protón desde un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto, en donde dos o más compuestos estructuralmente distintos están en equilibrio entre sí.

- 45 La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", tal y como se utiliza en esta memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que están dentro del alcance de un criterio médico sensato, son adecuados para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas. Los profármacos de la presente invención se pueden transformar rápidamente *in vivo* a compuestos de la invención, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre.

#### Descripción detallada

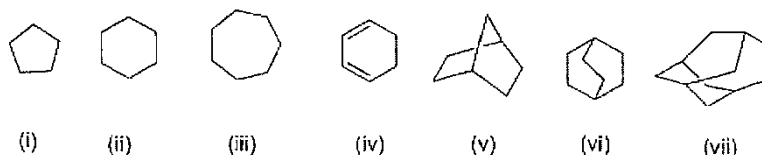
Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son como sigue. Tales valores pueden ser utilizados cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en esta memoria anteriormente o más adelante.

En los compuestos de fórmula (I),  $R_1$  es alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-; en donde  $R_a$ ,  $R_b$  y los sustituyentes opcionales de los restos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo son como se describen en el Compendio. En una realización,  $R_1$  es alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-, en donde  $R_a$ ,  $R_b$  y los sustituyentes opcionales del resto arilo son como se describen en el Compendio. Ejemplos de resto arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Otros ejemplos de compuestos de fórmula (I) son aquellos en donde  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde el resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Ejemplos del resto cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en el Compendio. Otros ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen aquellos en donde  $R_1$  es heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo, en donde los restos heteroarilo y heterociclo están independientemente no sustituidos o sustituidos como se describe en el Compendio. Las realizaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aquellas en donde  $R_1$  es heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo, en donde los restos heteroarilo y heterociclo están independientemente no sustituidos o sustituidos como se describe en el Compendio. Ejemplos del resto heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, indolilo y piridinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en el Compendio. Ejemplos del resto heterociclo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolino y 1,4-benzodioxino, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en el Compendio. Sustituyentes opcionales de los restos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo son, por ejemplo, alcoxi, alquilo, ciano, halógeno, haloalcoxi, hidroxi y  $-NZ_1Z_2$ , en donde  $Z_1$  y  $Z_2$  son como se describen en el Compendio.

$R_2$  y  $R_3$  pueden ser iguales o diferentes y son como se describen en el Compendio. En una realización,  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente hidrógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, azidoalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo,  $-(CR_jR_k)_n-OR_p$ ,  $-C(O)H$ ,  $R_cR_dN-$ ,  $R_cR_dN$ -alquilen-,  $R_eR_fNC(O)-$  o  $R_8-R_7$ , con la condición de que cuando  $R_1$  es cicloalquilalquilo y  $L_2$  es un enlace sencillo, entonces  $R_2$  y  $R_3$  ambos no son alquilo y en donde  $n$ ,  $R_j$ ,  $R_k$ ,  $R_p$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  y los sustituyentes opcionales de los restos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo son como se describe en el Compendio. Ejemplos de sustituyentes opcionales de los restos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo incluyen, pero no se limitan a, alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, hidroxi y  $-NZ_1Z_2$ , en donde  $Z_1$  y  $Z_2$  son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo y naftilo. Ejemplos del resto cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos del resto heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, piridino, quinolino, benzotieno, indolilo, pirimidino, pirazolilo. Ejemplos del resto heterociclo incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo. El resto cicloalquenilo es, por ejemplo, ciclohexenilo.  $R_7$  y  $R_8$  son, por ejemplo, fenilo,  $R_j$  y  $R_k$  son iguales o diferentes y son, por ejemplo, hidrógeno, alquilo tal como alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),  $m$  es, por ejemplo, 1.

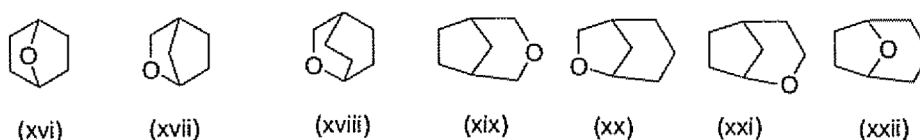
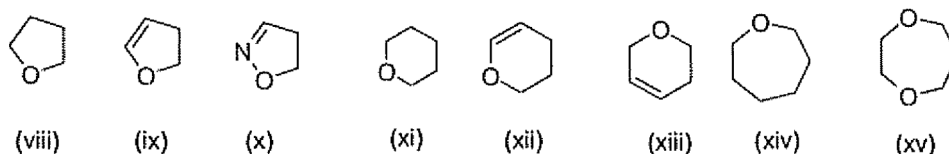
En otra realización,  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros como se describe en el Compendio. Realizaciones de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I), en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero heteroátomos en el anillo. Ejemplos no limitantes de dicho anillo monocíclico se representan por las fórmulas (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) y (vii).



Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellas en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero o un doble enlace adicional, cero átomos de oxígeno y cero átomos de nitrógeno como átomos del anillo; y dos átomos no adyacentes de dicho anillo monocíclico están enlazados por un puente alquenileno de 2, 3 o 4 átomos de carbono o enlazados a través de un puente alquilenileno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a (v), (vi) y (vii).

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellas en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero o un doble enlace adicional y un átomo de oxígeno y cero o un átomo de nitrógeno como átomos del anillo. Ejemplos de

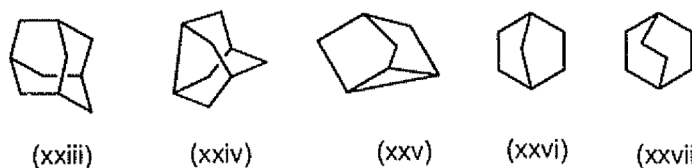
tal anillo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, las fórmulas (viii) - (xxii).



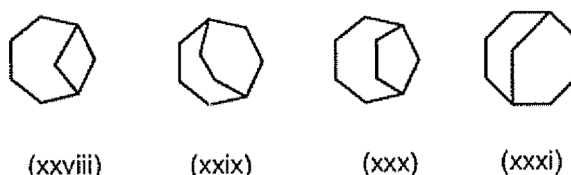
- 5 Cada anillo monocíclico formado por  $R_2$ ,  $R_3$  y los átomos de carbono a los cuales están fijados está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en el Compendio y dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos opcionalmente forman un cicloalquilo monocíclico como se describe en el Compendio. Tales anillos están opcionalmente fusionados con un benzo o un heteroarilo monocíclico (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol, pirrol, furano y similares).

- 10  $R_4$  es un cicloalquilo con puente o un heterociclo con puente, opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio.

En una realización,  $R_4$  es un cicloalquilo con puente, opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Ejemplos de algunos de estos cicloalquilos con puente incluyen, pero no se limitan a, aquellos que están representados por las fórmulas (xxiii) - (xxxi):

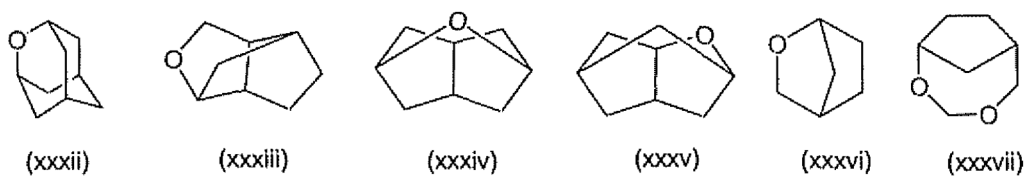


15



cada una de las cuales está independientemente no sustituida o sustituida como se describe en el Compendio.

- 20 En otra realización,  $R_4$  es un heterociclo con puente opcionalmente sustituido como se describe en el Compendio. Ejemplos de algunos de estos heterociclos con puente incluyen, pero no se limitan a, aquellos representados por la fórmula (xxxii), (xxxiii), (xxxiv), (xxxv), (xxxvi) o (xxxvii):



cada una de las cuales está independientemente no sustituida o sustituida como se describe en el Compendio.

- 25  $L_2$  es un enlace sencillo, alquileo,  $-NR_g-$  o  $-NR_g-$ alquilen-, en donde el resto alquileo está unido a  $R_4$  de fórmula (I) y  $R_g$  es hidrógeno o alquilo. Ejemplos de compuestos incluyen aquellos en donde  $L_2$  es un enlace sencillo. Otros ejemplos incluyen aquellos en donde  $L_2$  es  $-NR_g-$ . Otros ejemplos adicionales incluyen aquellos en donde  $L_2$  es  $-NR_g-$ alquilen-. Ejemplos adicionales son aquellos en donde  $L_2$  es alquileo. Las realizaciones de los compuestos de la invención incluyen aquellas en donde  $R_g$  es hidrógeno.

Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de fórmula (I) con combinaciones de las realizaciones

anteriores, incluyendo realizaciones particulares, más particulares y preferidas.

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-, en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  y los sustituyentes opcionales del heterociclo con puente y el resto arilo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde  $R_7$ ,  $R_3$ ,  $L_2$  y los sustituyentes opcionales del heterociclo con puente y el resto cicloalquilo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_2$  los sustituyentes opcionales del heterociclo con puente y los sustituyentes opcionales de los restos heteroarilo y heterociclo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, indolilo y piridinilo. Ejemplos del resto heterociclo del heterocicloalquilo y el heterociclooxialquilo como se representa por  $R_t$  incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo y 1,4-benzodioxinilo.

Ejemplos del heterociclo con puente opcionalmente sustituido de  $R_4$  incluyen, pero no se limitan a las fórmulas (xxxii), (xxxiii), (xxxiv), (xxxv), (xxxvi) y (xxxvii), cada una de las cuales está opcionalmente sustituida como se describe en el Compendio.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-, en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  y los sustituyentes opcionales del cicloalquilo con puente y el resto arilo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto arilo incluyen pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_2$  y los sustituyentes opcionales del cicloalquilo con puente y el resto cicloalquilo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto cicloalquilo de  $R_1$  incluyen, pero no se limitan a, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un grupo de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente opcionalmente sustituido y  $R_1$  es heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo, y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_2$ , los sustituyentes opcionales del cicloalquilo con puente, los sustituyentes opcionales de los restos heteroarilo y heterociclo son como se describen en el Compendio. Ejemplos del resto heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, indolilo y piridinilo. Ejemplos del resto heterociclo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo y 1,4-benzodioxinilo.

Ejemplos de cicloalquilo con puente opcionalmente sustituido de  $R_4$  incluyen, pero no se limitan a, formulas (xxiii) - (xxxi), cada una de las cuales está opcionalmente sustituida como se describe en el Compendio.

Para todas las realizaciones anteriores, ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, azidoalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo,  $-(CR_jR_k)_n-OR_p$ ,  $-C(O)H$ ,  $R_cR_dN$ ,  $R_cR_dN$ -alquilen-,  $R_eR_fNC(O)-$  o  $R_8-R_7$ , con la condición de que cuando  $R_1$  es cicloalquilalquilo y  $L_2$  es un enlace sencillo, entonces  $R_2$  y  $R_3$  no son ambos alquilo, y en donde  $n$ ,  $R_j$ ,  $R_k$ ,  $R_p$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ , y los sustituyentes opcionales de los restos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo son como se describen en el Compendio.

Otros ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros como se describe en el Compendio. Ejemplos del anillo monocíclico incluyen, pero no se limitan a las fórmulas (i)-(xxii), cada una de las cuales está opcionalmente sustituida como se describe en el Compendio y dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman opcionalmente un cicloalquilo monocíclico como se describe en el Compendio. Cada una de las fórmulas (i)-(xxii) está opcionalmente fusionada a un grupo benzo o un heteroarilo monocíclico (por ejemplo, oxadiazol, pirrol o furano).

Otros ejemplos adicionales de un subgrupo incluyen aquellos en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero hete-

roátomos en el anillo. Ejemplos no limitantes de tal anillo monocíclico son como se representan por las fórmulas (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) y (vii), cada una de las cuales está opcionalmente fusionada a un benzo o un anillo heteroarilo monocíclico tal como, pero no limitados a, pirrol, furano o oxadiazol y cada una de las cuales está independientemente no sustituida o sustituida como se describe en el Compendio y dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, opcionalmente forman un cicloalquilo monocíclico como se describe en el Compendio.

Otros ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero o más dobles enlaces adicionales, cero átomos de oxígeno y cero átomos de nitrógeno como átomos del anillo; y dos átomos no adyacentes de dicho anillo monocíclico están enlazados a través de un puente alquilenilo de 2, 3 o 4 átomos de carbono o enlazados a través de un puente alquileo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, (v), (vi) y (vii), cada una de las cuales está opcionalmente fusionada a un benzo o un anillo heteroarilo monocíclico tal como, pero no limitados a, piral, furano u oxadiazol, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en el Compendio y dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, opcionalmente forman un cicloalquilo monocíclico como se describe en el Compendio.

Otros ejemplos adicionales de un subgrupo incluyen aquellos en donde  $R_2$  y  $R_3$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico como se describe en el Compendio, que contiene cero o un doble enlace adicional y un átomo de oxígeno y cero o un átomo de nitrógeno como átomos del anillo. Ejemplos de tal anillo monocíclico incluyen, pero no se limitan a la fórmula (viii) - (xxii), cada una de las cuales está opcionalmente fusionada a un benzo o un anillo heteroarilo monocíclico tal como, pero no limitados a, pirrol, furano u oxadiazol y cada una de las cuales está independientemente no sustituida o sustituida como se describe en el Compendio y dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, opcionalmente forman un cicloalquilo monocíclico como se describe en el Compendio.

Para todas las realizaciones anteriores, los ejemplos de los sustituyentes opcionales de los restos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo son, por ejemplo, alcoxi, alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxil y  $-NZ_1Z_2$ , en donde  $Z_1$  y  $Z_2$  son como se describen en el Compendio.

Para todas las realizaciones anteriores, los ejemplos incluyen aquellos en donde  $L_2$  es un enlace sencillo. Otros ejemplos adicionales son aquellos en donde  $L_2$  es  $-NR_g$ , en donde  $R_g$  es hidrógeno o alquilo. Otros ejemplos adicionales son aquellos en donde  $L_2$  es  $-NR_g$ -alquilen- y  $R_g$  es hidrógeno o alquilo. Otros ejemplos adicionales son aquellos en donde  $L_2$  es alquileo. Particularmente,  $R_g$  es hidrógeno.

Para todas las realizaciones anteriores, los restos arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquilenilo, según están representados por  $R_2$  y  $R_3$ , tienen los significados descritos anteriormente en esta memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos y quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S", utilizados en esta memoria, son configuraciones como se define en la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 48: 13-30. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de varias relaciones de los mismos y están incluidos dentro del alcance de esta invención. Se pueden preparar sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, los cuales contienen centros asimétricos o quirales, o a través de la preparación de mezclas racémicas seguidas por una resolución bien conocida por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ilustran por (1) la fijación de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de resolución de diaestereoisómeros mediante recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro a partir del auxiliar o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas quirales.

Los isómeros geométricos pueden existir en los compuestos presentes. La invención contempla varios isómeros geométricos y sus mezclas que son el resultado de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno y grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno, se designan por tener la configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan por tener la configuración cis o trans.

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

Por tanto, los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica y sus mezclas, y no se debe limitar meramente a ninguna forma tautomérica o estereoisomérica utilizada dentro del significado del nombre de los compuestos o dibujos de fórmulas.

#### Abreviaturas

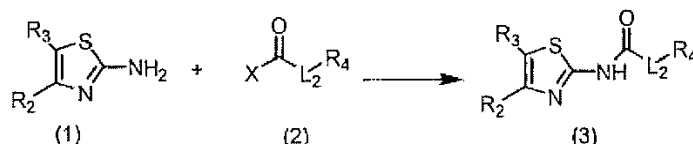
Las abreviaturas que han sido utilizadas en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: DME para dimetoxietano, DMF para N,N-dimetilformamida; EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, Et<sub>2</sub>O para éter dimetílico, Et<sub>3</sub>N para trietilamina, HPLC para cromatografía líquida de alta presión, MeOH para metanol, min para minuto o minutos, DMSO para sulfóxido de dimetilo; TFA para ácido trifluoroacético, THF para tetrahidrofurano; Ts para P-CH<sub>3</sub>PhS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>; Tf o triflato para CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup> y HOBt para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

#### Métodos para preparar los compuestos

Esta invención incluye los compuestos de la invención cuando se preparan a través de procedimientos sintéticos o a través de procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención a través de procedimientos metabólicos incluye aquellos que tienen lugar en el cuerpo del ser humano o de un animal (*in vivo*) o procedimientos que tienen lugar *in vitro*.

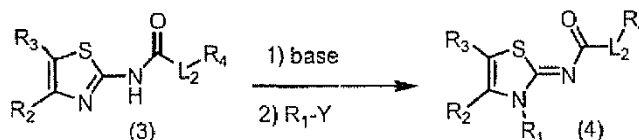
Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes Esquemas sintéticos y Ejemplos, los cuales ilustran un medio a través del cual los compuestos de la presente invención se pueden preparar.

ESQUEMA 1



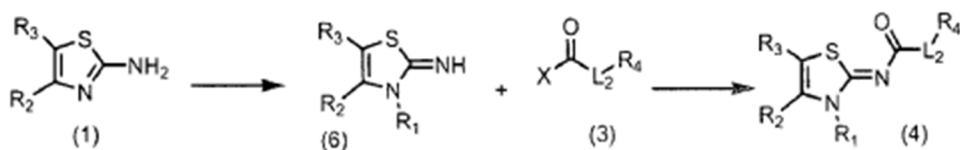
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1), que contienen un grupo amino, los cuales están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con los Esquemas y procedimientos descritos dentro del alcance de este documento, cuando se tratan con compuestos de fórmula (2), en donde X es cloro o -OH en condiciones de acoplamiento ácido conocidas por un experto en la técnica, proporcionarán los compuestos de fórmula (3). Las condiciones típicas para la reacción de los compuestos de fórmula (2), en donde X es cloro y los compuestos de fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a, agitar una mezcla equimolar de los compuestos en disolventes tales como cloroformo, diclorometano o THF en presencia de una base tal como, pero no limitadas a, diisopropilamina a 0-30°C durante 8-24 horas. Ejemplos de acoplamiento de los compuestos de fórmula (2), en donde X es -OH y los compuestos de fórmula (1), incluyen agitar una mezcla equimolar de los compuestos con un reactivo de acoplamiento tal como, pero no limitado a cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPC1), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), polímero soportado 1,3-diciclohexilcarbodiimida (PS-DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tenafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) junto con un auxiliar de acoplamiento tal como, pero no limitándose a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia o ausencia de una base tal como, pero no limitándose a N-metil morfolina, diisopropilamina en disolventes tales como, pero no limitándose a, THF, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, piridina y cloroformo. Las reacciones típicas pueden realizarse entre 0-65°C o pueden realizarse en un reactor de microondas para facilitar el acoplamiento.

#### ESQUEMA 2



Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (3) pueden ser convertidos a compuestos de fórmula (4), los cuales son compuestos representativos de la presente invención. Las condiciones típicas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de fórmula (3) con hidruro de sodio en DMF a 0°C, seguido por la adición de reactivos tales como R<sub>1</sub>-Y, en donde R<sub>1</sub> es como se definió en la fórmula (1) e Y es cloro, bromo, yodo, mesilo, triflato o tosilo. Alternativamente, otras bases tales como hidróxido de potasio o terc-butóxido de potasio en una mezcla de THF y DMF, seguido por el tratamiento con R<sub>1</sub>-Y, también proporcionarán los compuestos de fórmula (4).

#### ESQUEMA 3



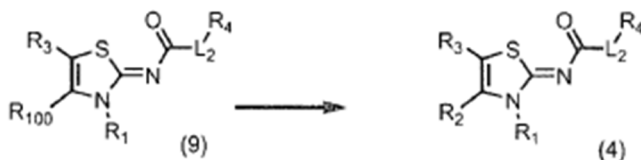
Alternativamente, los compuestos de fórmula (4) también pueden ser preparados de acuerdo con los métodos presentados en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (1), cuando se tratan con hidruro de sodio en DMF a 0°C, seguido por la adición de reactivos tales como R<sub>1</sub>-Y, en donde R<sub>1</sub> es como se definió en la fórmula (1) e Y es cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo o triflato proporcionarán compuestos de fórmula (6). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) pueden ser calentados de forma neta o en presencia de una cantidad mínima de disolvente para facilitar el mezclado con compuestos de fórmula R<sub>1</sub>-Y para obtener los compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (6) se pueden aislar como una sal o una base libre. El tratamiento de los compuestos de fórmula (6) con compuestos de fórmula (3), en donde X es cloro o -OH, en condiciones de acoplamiento de acuerdo con condiciones presentadas en el Esquema 1, generará compuestos de fórmula (4), los cuales son representativos de los compuestos de la presente invención.

ESQUEMA 4



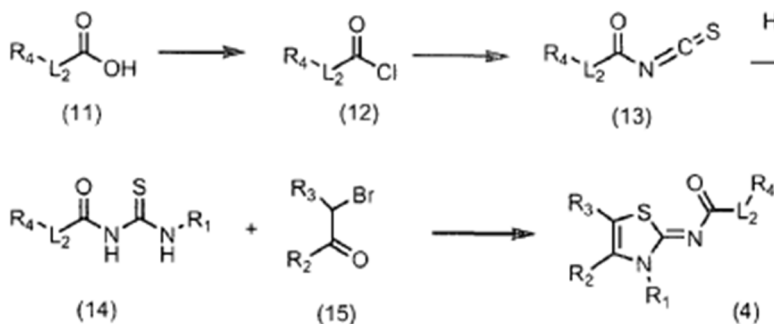
Como se detalla en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (7), en donde R<sub>100</sub> es halogenuro o triflato, los cuales se preparan de acuerdo con los métodos presentados en los Esquemas 1-3, cuando se tratan con ácido borónico de fórmula R<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub>, en donde R<sub>3</sub> es alqueno, arilo, arilalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o heteroarilo, un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenil)fosfina)paladio (II) y carbonato de sodio en disolventes que incluyen, pero no se limitan a, DME, etanol, agua o mezclas de los mismos, en condiciones de calor, proporcionarán compuestos de fórmula (4), los cuales contienen sustituyentes alqueno, arilo, arilalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o heteroarilo en la posición R<sub>3</sub>.

ESQUEMA 5



Como se detalla en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (9), en donde R<sub>100</sub> es halogenuro o triflato, los cuales se pueden preparar de acuerdo con los métodos presentados en los Esquemas 1-3, cuando se tratan con un ácido borónico de fórmula R<sub>2</sub>B(OH)<sub>2</sub>, en donde R<sub>2</sub> es alqueno, arilo, arilalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o heteroarilo y un catalizador de paladio de acuerdo con los métodos presentados en el Esquema 4, proporcionarán compuestos de fórmula (4), los cuales contienen el alqueno, arilo, arilalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o heteroarilo en la posición R<sub>2</sub>.

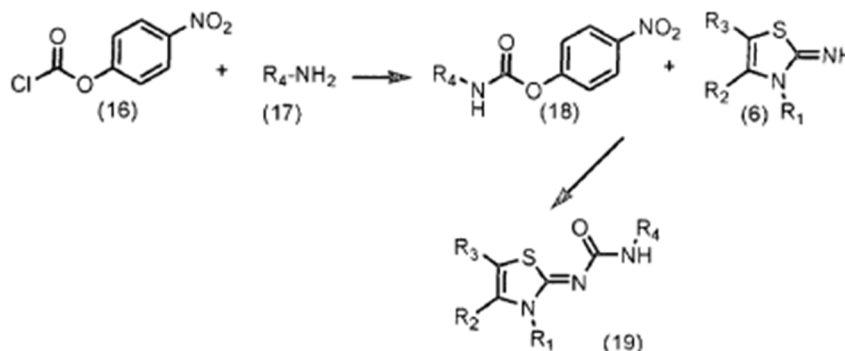
ESQUEMA 6



El Esquema 6 describe otro método para la preparación de compuestos de fórmula (4), en donde L<sub>2</sub> es un enlace sencillo o alqueno. Los compuestos de fórmula (11) cuando se tratan con cloruro de oxalilo en diclorometano que

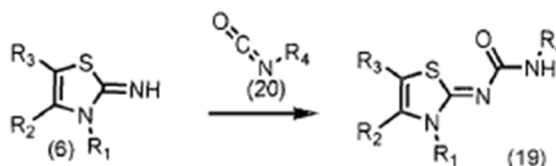
5 contiene una cantidad catalítica de DMF, proporcionarán el cloruro ácido de fórmula (12). El cloruro ácido de fórmula (12) cuando es tratado con tiocianato de potasio en acetona proporcionará compuestos de fórmula (13). Los compuestos de fórmula (13) cuando se tratan con una amina de fórmula  $R_1-NH_2$  en disolventes tales como, pero no limitándose a, THF, proporcionarán compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) cuando se tratan con alfa-bromo-cetonas sustituidas de fórmula (15) en un disolvente tal como, pero no limitándose a etanol o mezclas de etanol y tolueno en condiciones de calor, proporcionarán compuestos de fórmula (4).

ESQUEMA 7



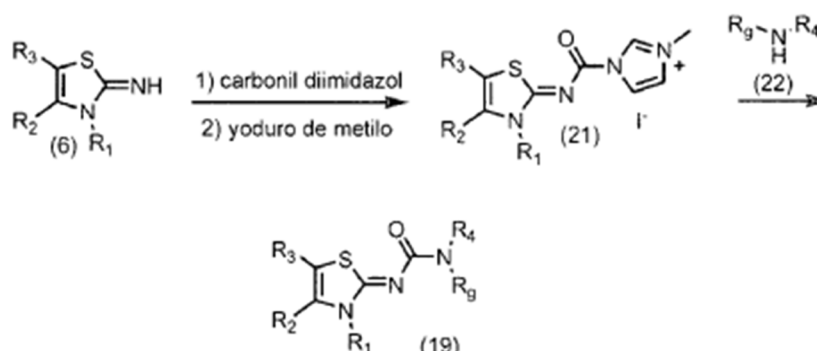
10 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo  $L_2$  que es  $-NH-$ , se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (16) cuando se tratan con una amina de fórmula (17), en donde  $R_4$  se define en la fórmula (I), proporcionarán compuestos de fórmula (18). Los compuestos de fórmula (18) cuando se tratan con compuestos de fórmula (16) proporcionarán compuestos de fórmula (19), los cuales son representativos de los compuestos de fórmula (I).

ESQUEMA 8



15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (6) cuando tratan con un isocianato de fórmula (20) en donde  $R_4$  se define en la fórmula (I), proporcionarán compuestos de fórmula (19).

ESQUEMA 9



20 Similarmente, los compuestos de fórmula (6) cuando se tratan con carbonyl diimidazol, seguido por un tratamiento con yoduro de metilo, proporcionarán los compuestos imidazolida de fórmula (21). Los compuestos de fórmula (21) cuando se tratan con una amina de fórmula (22), en donde  $R_4$  y  $R_g$  se definen en la fórmula (I), proporcionarán compuestos de fórmula (2), los cuales son representativos de los compuestos de fórmula (I).

ESQUEMA 10





Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de fórmula (23), en donde  $R_3$  es como se define en la fórmula (I), cuando se tratan con pirrolidina y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato en un disolvente tal como, pero no limitándose a, ciclohexano a reflujo seguido por el tratamiento con azufre y cianamida en un disolvente tal como metanol, proporcionarán compuestos de fórmula (1) en donde  $R_2$  es hidrógeno.

Se apreciará que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos como se ilustran en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la invención, tal y como se define en las reivindicaciones anexas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y de los ejemplos específicos están incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplo. Las reacciones pueden ser procesadas en una forma convencional, por ejemplo, eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con las metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como, pero no limitándose a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa de otro modo, los materiales de partida y los reactivos están comercialmente disponibles o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales comercialmente disponibles, utilizando métodos descritos en las publicaciones químicas.

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

Los materiales de partida, si no están comercialmente disponibles, se pueden preparar a través de procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica estándares, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares o técnicas que son análogas a los esquemas antes descritos o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta se puede obtener realizando uno de los procedimientos descritos en esta memoria, utilizando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, a través de una inducción asimétrica de una etapa adecuada de la reacción) o a través de la resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermediarios utilizando un procedimiento estándar (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

Similarmente, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener realizando uno de los procedimientos anteriores utilizando un isómero geométrico puro como material de partida o a través de la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermediarios, utilizando un procedimiento estándar tal como la separación cromatográfica.

## **EJEMPLOS**

### Ejemplo 1

N-f(2Z)-3-(2-metoxieil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

### 45 Ejemplo 1A

N-1,3-tiazol-2-iladamantan-1-carboxamida

A una solución de 2-aminotiazol (6,1 g, 61 mmol) en 250 mL de THF a 0°C se añadió una solución de cloruro de adamantan-1-carbonilo (11 g, 55 mmol) en 25 mL de THF, seguida por trietilamina (17 mL, 0,12 mol). La mezcla se calentó a 65°C, se agitó durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y salmuera. Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación a través de cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, 20-40% de gradiente de ace-

tato de etilo/hexanos) proporcionó 11 g (78%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,68-1,85 (m, 6 H), 1,97 (d, *J*=3,1 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 6,96 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 263 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1B

##### 5 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 1A (0,20 g, 0,76 mmol) en 4 mL de dimetilformamida a 0°C se añadió hidruro de sodio al 95% (20 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 30 minutos adicionales. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota éter 2-bromoetil metílico (70 mL, 0 68 mmol), (comercialmente disponible en Aldrich), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó 18 horas. La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50-75% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 34 mg (14%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H MR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1 74 (m, 6H), 1,96-1,97 (m, 6H), 2,03 (s a, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,52 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 321 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,72; H, 7,55; N, 8,74. Observado: C, 63,49; H, 7,40; N, 8,59.

#### Ejemplo 2

##### 2-(1-adamantil)-N-(2E)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetamida

#### Ejemplo 2A

##### 20 Bromhidrato de 3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-aminotiazol (15 g, 0,15 mol) y éter 2-bromoetil metílico (17 mL, 0,18 mol) se calentó a 85°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se trituró dos veces con alcohol isopropílico y se recogió por filtración para proporcionar 26 g (72%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 3,27 (s, 3 H), 3,63 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,23 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 7,02 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 159 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2B

##### 2-(1-adamantil)-N-(2E)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetamida

Ácido adamantan-1-il-acético (39 mg, 0,20 mmol), 3 equivalentes de dicitlohexilcarbodiimida unida a polímero (PS-DCC), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 22 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropiletilamina (62 mg, 0,50 mmol) y el producto del Ejemplo 2A (39 mg, 0,16 mmol) se combinaron en dimetilacetamida (DMA, 2,8 mL) y se calentaron en un microondas a 100°C durante 420 segundos. La mezcla se filtró a través de Si-carbonato (cartucho de 6 mL-Ig de Silicycle Chemical Division) y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 de DMSO/MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar los compuestos del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,52 - 1,71 (m, 12 H) 1,87 - 1,94 (m, 3 H) 2,15 -2,19 (m, 2 H) 3,23 - 3,25 (m, 3 H) 3,66 (t, 2H) 4,28 (t, 2 H) 6,87 (d, 1 H) 7,39 (d, 1 H); MS (ESI) *m/z* 335 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

##### N-[(2Z)-3-3-metoxipropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 3A

##### Bromhidrato de 3-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-2(3H)-imina

40 Una mezcla de 2-aminotiazol (1,0 g, 10 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (1,8 g, 12 mmol, comercialmente disponible en Aldrich) se calentó a 85°C durante 16 horas. El sólido se enfrió a temperatura ambiente, se trituró con etanol, y después se recogió mediante filtración para proporcionar 1,2 g (48%) del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 173 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3B

##### 45 N-[(2Z)-3-3-metoxipropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 3A (0,60 g, 2,4 mmol) y ácido 1-adamantancarboxílico (0,43 g, 2,4 mmol) en 12 mL de THF a 0°C, se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,989 g, 2,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,836 mL, 4,8 mmol). La mezcla se calentó a 65°C, durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión

reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,57 g (71%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,74 (t, J=2,9 Hz, 6 H), 1,97 (d, J=3,1 Hz, 6 H), 2,02 (s, 3 H), 2,06-2,14 (m, 2 H), 3,31-3,37 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 4,26 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 6,56 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,64; H, 7,83; N 8,38. Observado: C, 64,46; H, 8,06; N, 7,99.

#### Ejemplo 4

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El producto del Ejemplo 2A (0,40 g, 2,5 mmol) y ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (0,45 g, 2,7 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-60% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,53 g (69%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,58-1,66 (m, 4 H), 1,81-1,90 (m, 4 H), 2,21 (dd, J=9,5, 2,0 Hz, 2 H), 2,31 (s, 2 H), 2,70 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,68-3,75 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,56 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S 0,2 H<sub>2</sub>O: C, 62,27; H, 7,34; N 8,64. Observado: C, 62,47; H, 7,54; N, 8,48.

#### Ejemplo 5

##### 3-cloro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 2A (0,40 g, 2,5 mmol) y ácido 3-cloro-adamantan-1-carboxílico (0,59 g, 2,8 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-40% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,36 g (41%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,67 (s, 2 H), 1,91 (d, J=2,71 Hz, 4 H), 2,14 (d, J=3,05 Hz, 4 H), 2,21-2,31 (m, 2 H), 2,36 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,69-3,74 (m, 2 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 6,57 (d, J=4,75 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=4,75 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 57,53; H, 6,53; N 7,89. Observado: C, 57,43; H, 6,40; N, 7,81.

#### Ejemplo 6

##### N-[(2Z)3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 6A

##### Bromhidrato de 3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 4-metiltiazol-2-ilamina (0,75 g, 6,5 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (73 mL, 7,8 mmol) se calentó a 85°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se trituró con isopropanol. La recristalización en etanol proporcionó 0,56 g (34%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 2,25 (d, J=1,4 Hz, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,57 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 4,15 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 6,68 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 173 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 6B

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 6A (0,25 g, 0,99 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,20 g, 1,1 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-60% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,23 g (69%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,74 (t, J=2,88 Hz, 6 H), 1,98 (d, J=2,37 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,26 Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 6,19 (s, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,64; H, 7,83; N 8,38. Observado: C, 64,48; H, 8,05; N, 8,53.

#### Ejemplo 7

##### (2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

#### Ejemplo 7A

##### Bromhidrato de 2-imino-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

2-Aminotiazol-4-carboxilato de etilo (17,2 g, 100 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (15,3 g, 110 mmol) se trataron como tal como se describe en el Ejemplo 2A para proporcionar 17,1 g (83%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (t, J=7 Hz, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,60 (t, J=5 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=7 Hz, 2 H) 4,35 - 4,61 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 9,76 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7B

##### (2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto del Ejemplo 7A (6,3 g 27,5 mmol) y ácido 1-adamantancarboxílico (5,45 g, 30,0 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B para proporcionar 5,8 g (54%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 (t, *J*=7 Hz, 3 H) 1,58 - 1,79 (m, 6 H) 1,86 (d, *J*=2 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,61 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 4,31 (c, *J*=7 Hz, 2 H) 4,74 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 393 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 61,20; H, 7,19; N, 7,09. Observado: C, 61,13; H, 7,26; N, 7,09.

#### Ejemplo 8

##### N-[(2Z)-4-(hidroximetil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 7B (3,68 g, 10,0 mmol) en 100 mL de THF a 0°C se añadió borohidruro de litio (10 mL de una solución 2,0 M en THF) y la solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con 100 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-50% gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2,6 g (74%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 1,98 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 4,32 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 4,50 (d, *J*=5 Hz, 2 H) 6,73 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9

##### N-[(2Z)-4-(azidometil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución de Et<sub>3</sub>N (0,085 mL, 0,60 mmol) en 50 mL de THF se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,044 mL, 0,55 mmol). Después de 10 minutos, una solución del producto del Ejemplo 8 (0,18 g, 0,51 mmol) en 10 mL. Se añadió THF y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió azida de sodio (0,39 g 60 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,148 g (79%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 4,27 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 6,99 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 365 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

##### N-[(2Z)-4-(aminometil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 9 (0,11 g, 0,30 mmol) en 5 mL de THF, se añadió trifenilfosfina (0,21 g, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió agua (0,5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SO<sub>2</sub>, 0-70% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,079 g (76%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=2 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 3,66 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 4,12 - 4,25 (m, 2 H) 4,34 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 8,42 (s, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 350 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61,86; H, 7,79; N, 12,02. Observado: C, 61,66; H, 7,94; N, 11,68.

#### Ejemplo 11

##### (2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)iminol-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidroxietil]1,3-tiazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 11A

##### Ácido (2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto del Ejemplo 7 (0,39 g, 10 mmol) en 20 mL de etanol se añadió carbonato de sodio (0,32 g, 30 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-100% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,320 g (88%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,77 (m, 6 H) 1,86 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 4,77 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 13,67 13,77 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 365 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11B

##### (2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 11A (0,36 g, 1,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,095 mL 1,1 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (2 gotas). La solución se agitó durante 3 horas y después se concen-

tró a presión reducida. El residuo se diluyó con THF (10 mL) y se añadió amoníaco acuoso concentrado (10 mL). Después de agitar durante 1 hora, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,123 g (34%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,60 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 4,70 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 364 (M+H).

#### Ejemplo 12

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-[(metilsulfonyl)amino]metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 10 A una solución del producto del Ejemplo 10 (0,050 g, 0,14 mmol) en 5 mL de THF y 5 mL de trietilamina se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,035 g, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,043 g (70%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 - 1,75 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,20 - 3,26 (m, 3 H) 3,67 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 4,27 (d, *J*=6 Hz, 2 H) 4,31 (t, *J*=5 Hz, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 364 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 13

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 13A

- 20 N-[(2Z)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4-Trifluorometil-tiazol-2-ilamina (1,0 g, 6,0 mmol) y ácido 1-adamantancarboxílico (1,0 g, 5,5 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B para proporcionar 0,932 g (51%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,65 1,73 (m, 6 H) 1,93 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 2,02 (d, 3 H) 7,93 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 331 (M+H).

#### Ejemplo 13B

- 25 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 30 A una solución del producto del Ejemplo 13A (0,33 g, 1,0 mmol) en 5 mL de DMF se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,085 g, 2,1 mmol). Después de 10 minutos se añadió éter 2-bromoetil metílico (0,15 g, 11 mmol) y mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con salmuera (10 x 10 mL). El extracto de éter combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-60% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,061 g (16%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 1,87 (d, *J*=3 Hz, 6 H) 2,00 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 4,30 (t, *J*=6 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

- 35 N-[(2Z)-4-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 14A

##### Cloruro de hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonilo

- 40 A una solución comercialmente disponible de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (10 g, 0,06 mol) en diclorometano (200 mL) se añadió cloruro de oxalilo (8,7 g, 0,066 mol). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (11 g, 99%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 184 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14B

##### 1-(Hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonil)-3-(2-metoxietil)-tiourea

- 45 A una solución del Ejemplo 14A (2,0 g, 10,8 mmol) en acetona seca se añadió tiocianato de potasio (1,05 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (50 mL) y se añadió 2-metoxietilamina (0,81 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y después se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 25% de acetato de etilo: 75% de hexanos) proporcionó 0,60 g (20%) del compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 283 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 14C[4-(2,4-difluoro-fenil)-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden]amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

A una solución de ejemplo 14B (0,21 g, 0,75 mmol) en etanol (10 mL) se añadió 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (0,18 g, 0,75 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo:acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó 65 mg (20%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,64 (m, 4 H), 1,68 - 1,84 (m, 4 H), 2,05 - 2,20 (m, J=11,5 Hz, 2 H), 2,27 (s, 2 H), 2,58 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,52 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,07 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 1 H), 7,48 (td, J=9,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,60 (td, J=8,6, 6,6 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,14; H, 5,78; N, 6,69. Observado: C, 63,18; H, 5,80; N, 6,72.

Ejemplo 15N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 15ABromhidrato de 3-(2-metoxietil)-5-metil-3H-tiazol-2-ilidenamina

Una mezcla de 5-metil-tiazol-2-ilamina (1,0 g, 8,8 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (1-0 mL, 11 mmol) se calentó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trituró con etanol y el sólido se recogió por filtración para proporcionar 0,90 g (40%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 2,25 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,72-3,81 (m, 2 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 6,61 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 173 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15B[3-(2-metoxietil)-5-metil-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 15A (0,21 g, 0,85 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,17 g, 0,94 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-45% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,14 g (48%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,73 (t, J = 3,0 Hz, 6 H), 1,96 (d, J =3,0 Hz, 6 H), 1,99-2,08 (m, 3 H), 2,24 (d, J=1,36 Hz, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,66-3,74 (m, 2 H), 4,24-4,30 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,3 H<sub>2</sub>O: C, 64,64; H, 7,83; N, 8,38 Observado: C, 63,41; H, 7,74; N, 8,04.

Ejemplo 16(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil]imino]-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metiloEjemplo 16AÉster metílico de ácido 2-(adamantan-1-carbonilimino)-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxílico

Éster metílico de ácido 2-amino-tiazol-5-carboxílico (1,58 g, 10,0 mmol) y ácido 1-adamantancarboxílico (1,98 g, 11 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B para proporcionar 1,26 g (49%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,79 (m, 6 H) 1,86 (d, J=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,64 -3,81 (s, 3 H) 8,30 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 321 (M+H).

Ejemplo 16BÉster metílico dl ácido 2-adamantan-1-carbonilimino-3-2-metoxietil-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxílico

El producto del Ejemplo 16A (0,32 g, 1,0 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (0,15 g, 1,1 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 1B para proporcionar 0,097 g (26%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,79 (m, 6 H) 1,86 (d, J=3 Hz, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,64 - 3,75 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,37 (t, J=5 Hz, 2 H) 8,30 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 17N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 17A(5-bromotiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

Una mezcla de monobromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (3,00 g, 11,5 mmol), cloruro de 1-adamantancarboxilo (2,74 g, 13,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,10 g, 0,90 mmol) y trietilamina (3,20 mL, 23,0 mmol) en 100 mL de THF se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 X 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20% de acetato de etilo: 80% hexano) proporcionó 2,55 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,67 - 1,72 (m, 6 H) 1,92 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H) 1,97 - 2,04 (m, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 11,50 (m a, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 341 (M)<sup>+</sup>, 34,3 (M+2)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17B

#### 10 [5-Bromo-3-(2-metoxietil)-3*H*-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

A una solución del producto del Ejemplo 17A (2,55 g, 7,43 mmol) en 60 mL de THF/DMF (2/1) a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 386 mg, 9,66 mmol). Esta mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió éter 2-bromoetil metílico (0,77 mL, 8,18 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a 65°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 X 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano) proporcionó 2,55 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 - 1,73 (m, 6 H) 1,84 (d, *J*=2,44 Hz, 6 H) 1,96 - 2,01 (m, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,69 (t, *J*=5,34 Hz, 2 H) 4,29 (t, *J*=5,19 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 399 (M)<sup>+</sup>, 401 (M+2)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 17C

#### N-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-5-fenil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Un matraz se cargó con el producto del Ejemplo 17B (65,0 mg, 0,16 mmol), ácido fenilborónico (24,4 mg, 0,20 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (0,24 mL, 0,48 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,008 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2). La mezcla se calentó a 85°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó el extracto orgánico (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 mL/minuto para producir 28,6 mg (45%) del producto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,85 - 1,89 (m, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,35 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,44 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 397 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18

#### N-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (65,0 mg, 0,16 mmol), ácido piridin-3-borónico (24,6 mg, 0,20 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (0,24 mL, 0,48 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,60 mg, 0,008 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,65 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,4 Hz, 6 H) 1,98 - 2,03 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,78 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,36 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 7,47 (dd, *J*=7,9, 4,9 Hz, 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,51 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 398 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19

#### N-[(2*Z*)-5-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)vinil]-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido trans-β-estirenborónico (37,0 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (0,32 mL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 - 1,75 (m, 6 H) 1,87 (d, *J*=2,45 Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,71 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,31 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 6,73 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H) 7,19 (t, *J*=8,9 Hz, 2 H) 7,27 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 441 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 20

#### 50 N-[(2*Z*)-5-(1-benzotien-2-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido benzo[*b*]tiofen-2-borónico (44,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 μL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,65 - 1,75 (m, 6 H) 1,89 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,98 - 2,03 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,77 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,37 (t, *J*=5,4 Hz,

2 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,84 (dd,  $J=6,9$ , 1,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,96 (dd,  $J=8,3$ , 0,9 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  453 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 21

N-[(2Z)-5-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 2-fluorobifenil-4-borónico (54,0 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,89 (d,  $J=2,5$  Hz, 6 H) 1,98 - 2,03 (m, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,79 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 4,36 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 7,39 - 7,53 (m, 4 H) 7,54 - 7,64 (m, 4 H) 8,10 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 22

N-[(2Z)-5-(4-hidroxifenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

15 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (55,0 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,63 - 1,76 (m, 6 H) 1,87 (d,  $J=2,2$  Hz, 6 H) 1,96 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,75 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 4,32 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 6,82 (d,  $J=8,9$  Hz, 2 H) 7,35 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 9,68 (s a, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  413 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 23

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

20 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico (51,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d,  $J=2,5$  Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,78 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 4,35 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  481 (M+H)<sup>+</sup>

#### 25 Ejemplo 24

N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (39,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,64 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d,  $J=2,5$  Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,75 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 4,38 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  433 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,87; H, 6,06; N, 6,48. Observado: C, 63,82; H, 6,03; N, 6,48.

#### Ejemplo 25

N-[(2Z)-5-(3-furil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

35 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido furan-3-borónico (28,0 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,86 (d,  $J=2,5$  Hz, 6 H) 1,96 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,74 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 4,31 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 6,83 (dd,  $J=1,8$ , 0,9 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,76 (t,  $J=1,7$  Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  387 (M+H)<sup>+</sup>

40

#### Ejemplo 26

N-[(2Z)-5-(3-aminofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3-aminofenilborónico (34,2 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN. (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,63 - 1,75 (m, 6 H) 1,87 (d,  $J=2,5$  Hz, 6 H) 1,96 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,75 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 4,34 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,50 - 6,54 (m, 1 H) 6,67 - 6,72 (m, 2 H) 7,06 (t,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  412 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27



N-[(2Z)-5-(2-fluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (39,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 28N-[(2Z)-5-(3-fluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

10 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (39,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,34 (1, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 415 (M+H)<sup>+</sup>; Anal Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,64; H, 6,56; N, 6,76. Observado: C, 66,71; H, 6,71; N, 6,82.

Ejemplo 29N-[(2Z)-5-(4-fluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

20 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (39,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,87 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,34 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,29 (t, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 30N-[(2Z)-5-(3-cianofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

25 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (36,8 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,78 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,35 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,64 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,75 - 7,78 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 8,09 (t, *J*=1,4 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 422 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 31N-[(2Z)-5-(4-cianofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

35 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (36,8 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,36 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,74 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,88 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 422 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 32N-[(2Z)-5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

40 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3,4-metilendioxiobenzoborónico (41,5 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 - 1,75 (m, 6 H) 1,87 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,96 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,32 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 6,06 (s, 2 H) 6,97 (d, *J*=0,9 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 441 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 33N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-piridin-4-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

50 El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido piridin-4-borónico (30,7 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,65 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,4 Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,78 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,37 (t, *J*=5,3 Hz, 3 H) 7,53 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 34N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-quinolin-4-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido quinolin-4-borónico (43,3 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,67 - 1,75 (m, 6 H) 1,90 (d, *J*=2,4 Hz, 6 H) 1,99 - 2,03 (m, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,80 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 7,56 (dd, *J*=8,2, 4,3 Hz, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H) 8,42 (dd, *J*=8,2, 1,5 Hz, 1 H) 8,88 (dd, *J*=4,1, 1,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 348 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3510 N-[(2Z)-5-(2,3-diclorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 2,3-diclorofenilborónico (47,7 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,45 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 466 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3620 N-[(2Z)-5-(4-clorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (39,4 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 1,74 - 1,83 (m, 6 H) 1,98 (d, *J*=2,4 Hz, 6 H) 2,01 - 2,05 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,80 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,44 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3725 N-[(2Z)-5-(2-clorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (180 mg, 0,52 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (97,7 mg, 0,62 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (780 µL, 1,56 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (18,0 mg, 0,03 mmol) en 10 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,65 - 1,75 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H) 1,97 - 2,02 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3835 N-[(2Z)-5-(1H-indol-3-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 1H-indol-3-il-borónico (Akhavan-Tafti, Hashem; Eickholt, Robert A.; Lauwers, Kenneth S.; Handley, Richard S. documento US 2004166.539) (40,2 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 1,74 - 1,84 (m, 6 H) 1,99 (d, *J*=2,4 Hz, 6 H) 2,01 - 2,06 (m, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,82 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,45 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 6,48 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J*=8,4, 1,7 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 436 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 39N-[(2Z)-5-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3-fluoropiridin-4-borónico (35,2 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (315 µL, 0,63 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,88 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,42 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,66 (dd, *J*=6,9, 5,1 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,45 (dd, *J*=5,2, 0,9 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4050 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-pirimidin-5-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (31,0 mg, 0,25 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M)

(315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/ $\text{H}_2\text{O}$ /etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,88 (d,  $J=2,8$  Hz, 6 H) 1,97 - 2,03 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,77 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 4,42 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H) 7,66 (dd,  $J=6,9, 5,1$  Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,45 (dd,  $J=5,2, 0,9$  Hz, 1 H) 8,65 (d,  $J=2,8$  Hz, 1 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  399 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 41

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(1H-pirazol-3-il)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (28,0 mg, 0,25 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/ $\text{H}_2\text{O}$ /etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  1,72 - 1,83 (m, 6 H) 1,97 (d,  $J=2,8$  Hz, 6 H) 1,99 - 2,05 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,78 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 4,40 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  387 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 42

##### N-[(2Z)-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 17B (85,0 mg, 0,21 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (35,2 mg, 0,25 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M) (315  $\mu$ L, 0,63 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (7,00 mg, 0,01 mmol) en 5 mL de DME/ $\text{H}_2\text{O}$ /etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,65 - 1,74 (m, 6 H) 1,88 (d,  $J=2,1$  Hz, 6 H) 1,98 - 2,02 (m, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,76 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 4,40 (t,  $J=5,3$  Hz, 2 H) 7,44 - 7,48 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 - 8,19 (m, 2 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  416 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 43

##### N-[(2Z)-5-(4-fluorobencil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 43A

##### 5-(4-fluoro-bencil)-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden-amina

Una mezcla de 5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-ilamina (330 mg, 1,59 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (0,50 mL, 5,34 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 X 20 mL de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 50% de acetato de etilo en diclorometano que contenía 0,5% de  $\text{Et}_3\text{N}$ ) proporcionó 342 mg del compuesto del título: MS (LC/MS)  $m/z$  267 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 43B

##### [5-(4-fluoro-bencil)-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 43A (342 mg, 1,29 mmol), ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (256 mg, 1,54 mmol), HATU (737 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (1,08 mL, 7,74 mmol) en 20 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7  $\mu$ m de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto para proporcionar el compuesto del título:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,51 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,75 (m, 4 H) 2,06 (d,  $J=9,2$  Hz, 2 H) 2,22 - 2,27 (m, 2 H) 2,51 - 2,53 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,67 (t,  $J=5,3$  Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,23 (t,  $J=5,2$  Hz, 2 H) 7,15 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,29 (dd,  $J=8,4, 5,6$  Hz, 2 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  415 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 44

##### N-[(2Z)-5-(2-fluorobencil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 44A

##### 5-(4-fluoro-bencil)-3-(2-metoxi-etil)-3H-tiazol-2-iliden-amina

Una mezcla de 5-(2-fluoro-bencil)-tiazol-2-ilamina (330 mg, 1,59 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (0,50 mL, 5,34 mmol), se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 43A para proporcionar el compuesto del título: MS (LC/MS)  $m/z$  267 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 44B

N-[(2Z)-5-(2-fluorobencil)-3-2-metoxietil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 44A (342 mg, 1,29 mmol), ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (256 mg, 1,54 mmol), HATU (737 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (1,08 mL, 7,74 mmol) en 20 mL de DMF se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 43B para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,51 - 161 (m, 4 H) 1,65 - 1,74 (m, 4 H) 2,07 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H) 2,22 - 2,26 (m, 2 H) 2,51 - 2,53 (m, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 3,66 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,23 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 (s, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 45N-[(2Z)-5-(3-fluorobencil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida10 Ejemplo 45A5-(3-fluoro-bencil)-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden-amina

Una mezcla de 5-(3-fluoro-bencil)-tiazol-2-ilamina (330 mg, 1,59 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (0,50 mL, 5,34 mmol), se trató según el método del Ejemplo 43A para proporcionar el compuesto del título: MS (LC/MS) *m/z* 267 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 45B[5-(3-fluoro-bencil)-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

Una mezcla del producto del Ejemplo 45A (342 mg, 1,29 mmol), ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (256 mg, 1,54 mmol), HATU (737 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (1,08 mL, 7,74 mmol) en 20 mL de DMF se trató según el método del Ejemplo 43B para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50 - 1,61 (m, 4 H), 1,65 - 1,76 (m, 4 H), 2,03 - 2,11 (m, 2 H), 2,21 - 2,26 (m, 2 H), 2,48 - 2,55 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,68 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida25 Ejemplo 46ABromhidrato de 3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-3H-tiazol-2-ilidenamina

Una mezcla de 4,5-dimetiltiazol-2-ilamina (9,0 g, 70 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (7,9 mL, 84 mmol) se calentó a 85°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se trituró con isopropanol. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar 10 g (56%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H) 3,56 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H) 4,16 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H) 9,41 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 129 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46BN-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto de 46A (0,5 g, 1,9 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,67 g, 3,7 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,74 (s, 6 H), 1,99 (s, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,72 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,20-4,53 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 349 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,7H<sub>2</sub>O: C, 63,19; H, 8,21; N, 7,76. Observado: C, 62,92; H, 8,01; N, 7,52

Ejemplo 4740 N-[(2Z)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Una mezcla de 4,5-dimetiltiazol-2-ilamina (20 mg, 0,16 mmol) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,20 mmol) se calentó a 80°C durante la noche para proporcionar bromhidrato de 3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenamina, que se usó sin purificación. El bromhidrato de tiazolilidina alquilado (1,25 equiv.), ácido 1-adamantan carboxílico (1,0 equiv.), dicitclohexilcarbodiimida unida a polímero (PS-DCC, 3 equiv.), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 1 equiv.), *N,N*-diisopropiletilamina (3 equiv.) se combinaron en dimetilacetamida (DMA, 2,8 mL) y se calentó en un microondas a 100°C durante 420 segundos. La mezcla se filtró a través de Si-carbonato (6 mL-1 g de cartucho de Silicycle Chemical Division, lavado con MeOH) y después se concentró hasta sequedad. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 11,68 (c, *J*=12,27 Hz, 6 H) 1,84 (d, *J*=2,50 Hz, 6 H) 1,94 - 2,02 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,39 (dd, *J*=5,62, 3,74 Hz, 2 H) 3,51 (dd, *J*=5,62, 3,74 Hz, 2 H) 3,73 - 3,77 (m, 2 H) 4,25 (t, *J*=5,46 Hz, 2 H); MS (ESI)

m/z 393 (M=H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 48

N-[(2Z)-3-(2-etoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 5 4,5-Dimetil-2-ilamina, 1-bromo-2-etoxietano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron como se describe en el Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,05 (t, J=7,02 Hz, 3 H) 1,61 - 1,76 (m, 6 H) 1,84 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,95 - 2,03 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,43 (c, J=7,07 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=5,46 Hz, 2 H) 4,24 (t, J=5,46 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 363 (M=H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 49

3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 10 Una mezcla de ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (1000 mg, 5,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (992 mg, 6,12 mmol) en EtOAc (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se trató con agua (5 mL) y el producto del Ejemplo 46A (13620 mg, 5,10 mmol), se calentó después a reflujo durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y después se separaron las fases. El extracto orgánico se lavó con agua (2X) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido cristalizó en EtOAc caliente para proporcionar 1430 mg (77%) del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,61; H, 7,74; N, 7,69. Observado: C, 62,35; H, 8,08; N, 7,77.
- 15

Ejemplo 50

N-[(2Z)-3-[2-(benciloxi)etil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 20 4,5-dimetil-2-ilamina, (2-bromoetoximetil)benceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron como se describe en el Ejemplo 47 para proporcionar los compuestos del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,58 - 1,73 (m, 6 H) 1,79 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,91 - 2,02 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,77 (t, J=5,46 Hz, 2 H) 4,29 (t, J=5,46 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,19 (d, J=6,55 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 425 (M=H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 51

3-Cloro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 25 El producto del Ejemplo 46A (267 mg, 1,00 mmol) y ácido 3-cloroadamantan-1-carboxílico (215 mg, 1,00 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 49 para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 58%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 383, 385 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59,59; H, 7,11; N, 7,32. Observado: C, 59,37; H, 7,26; N, 7,37.

Ejemplo 53

- 30 (1R,4S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol), cloruro de ácido (+)-(1R,4S)-canfánico (111 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (312 µL, 2,24 mmol) en 5 mL de THF se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 (s, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,47 - 1,59 (m, 1H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,63 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 54

(1S,4R)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

- 40 Una mezcla del producto del Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol), cloruro de ácido (-)-(1S,4R)-canfánico (111 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (312 µL, 2,24 mmol) en 5 mL, de THF se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 (s, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,05 (m, 3 H) 1,47 - 1,58 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,63 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,24 - 4,32 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

- 45 Ejemplo 55

Ácido 3-([(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]amino)carboniladamantan-1-carboxílico

Ácido adamantan-1,3-dicarboxílico (1,0 g, 4,4 mmol) se disolvió en 5 mL de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. A una solución del cloruro de ácido sin purificar y el producto del Ejemplo 46A (0,82 g, 4,4 mmol) en 20 mL de THF a 0°C,

se añadió trietilamina (1,4 mL, 9,7 mmol). La mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato potásico saturado, agua y salmuera. Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-40% de gradiente de acetato de etilo/gradiente de hexanos) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,62 (s, 2 H), 1,69-1,92 (m, 10 H), 2,08 (s, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,24 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 12,01 (s a, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 393 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O: C, 60,37; H, 7,24; N, 7,04. Observado: C, 60,21; H, 7,15; N, 7,11.

#### Ejemplo 56

10 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### Ejemplo 56A

#### Éster metílico de ácido 2-oxa-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento tal y como se describe en Partch, R.; Brewster W.; Stokes, B. *Croatia Chemical Acta* (1986), 58(4), 661-669. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 197 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 56B

#### Ácido 2-oxa-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxílico

A una solución del Ejemplo 56A (2,5 g, 12,6 mmol) en metanol/agua (1,1, 100 mL) se añadió NaOH 5 N acuoso (3,8 mL, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se extrajo con cloruro de metileno para eliminar el material de partida sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó (pH~2) con HCl acuoso 6 N y después se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos ácidos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,92 g del compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 183 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56C

#### [3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido 2-oxa-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxílico

A una solución del Ejemplo 46A (0,22 g, 0,8 mmol) en THF (10 mL) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (0,19 g, 1,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,45 mL, 3,2 mmol) y el producto del Ejemplo 56B (0,15 g, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minutos, proporcionó 110 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,53 - 1,69 (m, 2 H), 1,80 - 1,90 (m, 6 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,10 - 2,16 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,63 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 4,24 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,03H<sub>2</sub>O: C, 61,58; H, 7,64; N, 7,98. Observado: C, 61,20; H, 7,45; N, 8,00.

#### Ejemplo 57

35 N-[(2Z)-3-(3-metoxipropil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Una mezcla de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (0,20 g, 1,6 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (0,28 g, 1,7 mmol) se calentó a 85°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo no purificado (0,31 g, 1,1 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,22 g, 1,2 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-40% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,20 g (50%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,69-1,79 (m, 6 H), 1,90-2,00 (m, 6 H), 2,00-2,10 (m, 5 H), 2,18 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,40 (t, *J*=5,9 Hz, 2 H), 4,22 (s, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 363 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,26; H, 8,34; N, 7,73. Observado: C, 66,00; H, 8,60; N, 7,37.

#### Ejemplo 58

#### N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 Ejemplo 58A

#### 4,5-Dimetil-3-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-3H-tiazol-2-ilidenamina

Una mezcla de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (0,36 g, 2,8 mmol) y 4-bromometiltetrahidropirano (0,75 g, 4,2 mmol) se calentó a 85°C durante 16 horas. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 80 mg (13%) del compuesto del título.

50 Ejemplo 58B

[4,5-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 58A (0,11 g, 0,49 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (97 mg, 0,54 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% de gradiente de metanol/cloruro de metileno) proporcionó 25 mg (13%) del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>.  
5 Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,00; H, 8,30; N, 7,21. Observado: C, 67,61; H, 8,67; N, 7,17.

Ejemplo 59N-[(2Z)-3-[3-(benciloxi)propil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, (3-bromo-propoximetil)-benceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron como se describe en el Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,57 - 1,73 (m, 6 H) 1,79 - 1,85 (m, 6 H) 1,91 - 1,96 (m, 3 H) 1,96 - 2,04 (m, 2 H) 2,12 - 2,17 (m, 3 H) 2,18 - 2,22 (m, 3 H) 3,51 (t, J=5,93 Hz, 2 H) 4,20 (t, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 7,25 - 7,38 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>.  
10

Ejemplo 60N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 60ABromhidrato de 3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-ilidenamina

Benzotiazol-2-ilamina (10,0 g, 66,6 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (9,39 mL, 99,9 mmol) se combinaron y se calentaron a 85°C durante 6 horas. El sólido oscuro se trituró con EtOH después se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (15,8 g, 82%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 3,23 (s, 3 H), 3,69 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,51 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 7,42 (dt, J=1,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=1,1, 8,0 Hz, 1H), 10,16 (s a, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 209 (M+H)<sup>+</sup>.  
20

Ejemplo 60BN-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 60A y ácido adamantan-1-carboxílico se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,76 (s, 6 H), 1,95-2,03 (m, 6 H), 2,05 (d, J=3,4 Hz, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,81 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,55 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 7,36-7,47 (m, 2 H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,08; H, 7,07; N, 7,56. Observado: C, 68,24; H, 7,16; N, 7,40.  
25

Ejemplo 61N-[(2Z)-3-(3-metoxipropil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 61ABromhidrato de 3-(3-metoxi-propil)-3H-benzotiazol-2-ilidenamina

Benzotiazol-2-ilamina (1,0 g, 6,6 mmol) y 1-bromo-3-metoxi-propano (1,2 g, 7,9 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 2A. La recristalización en acetato de etilo proporcionó 1,7 g (89%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,90-2,02 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,39 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 7,37-7,48 (m, 1 H), 7,53-7,69 (m, 2 H), 8,00 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1 H), 10,08 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>.  
35

Ejemplo 61BN-[(2Z)-3-(3-metoxipropil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 61A (0,40 g, 1,3 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,24 g, 1,3 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 3B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-45% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,13 g (26%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,76 (t, J=2,9 Hz, 6 H), 2,01 (d, J=2,7 Hz, 6 H), 2,06 (s, 3 H), 2,09-2,19 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,40 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,49 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 2 H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 385 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,72; H, 7,34; N, 7,28. Observado: C, 68,75; H, 7,62; N, 7,26  
40

Ejemplo 62N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-6-(metilsulfonyl)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 62A

(6-Metanosulfonil-benzotiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

6-metanosulfonil-benzotiazol-2-ilamina disponible comercialmente, trietilamina y cloruro de adamantan-1-carbonilo se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 62B[6-Metanosulfonil-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

10 El producto del Ejemplo 62A, hidruro de sodio (solución al 60% en aceite mineral) y éter 2-bromoetil metílico se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 17B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 - 1,80 (m, 6 H), 1,87 - 1,94 (m, 6 H), 1,99 - 2,07 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,78 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,63 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 1 H), 8,46 (d, J=1,7 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 449 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 58,90; H, 6,29; N, 6,24. Observado: C, 58,86; H, 6,30; N, 6,25.

Ejemplo 63N-[(2Z)-6-fluoro-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamidaEjemplo 63A15 6-Fluoro-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-ilidenamina HBr

6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamina disponible comercialmente y éter 2-bromoetil metílico se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 2A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 227 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 63B[6-Fluoro-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

20 El producto del Ejemplo 63A y el producto del Ejemplo 14A se trataron como se ha descrito para el ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,50 - 1,90 (m, 8 H), 2,07- 2,21 (m, 2 H), 2,29 (s, 2 H), 2,61 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,74 (t, J=5 3Hz, 2 H), 4,55 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,34 (td, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,5, 2,7Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,15; H, 6,19; N, 7,48. Observado: C, 64,03; H, 6,24; N, 7,40

25 Ejemplo 64N-[(2Z)-5,6-difluoro-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamidaEjemplo 64ABromhidrato de 5,6-difluoro-3-(2-metoxietil)-3H benzotiazol-2-ilidenamina

30 5,6-Difluoro-benzotiazol-2-ilamina disponible comercialmente y éter 2-bromoetil metílico se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 245 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 64B[5,6-Difluoro-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

35 El producto del Ejemplo 64A y el producto del Ejemplo 14A se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,67 (m, 4H), 1,71 - 1,87 (m, 4H), 2,10 - 2,20 (m, J=1,7 Hz, 2 H), 2,29 (s, 2 H), 2,61 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,54 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,88 (dd, J=11,4, 6,6 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J=10,0, 8,0 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61,21; H, 5,65; N, 7,14 Observado: C, 61,24; H, 5,60; N, 7,10

Ejemplo 65N-[(2Z)-5-fluoro-3-2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida40 Ejemplo 65A5-Fluoro-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-ilidenamina

5-Fluoro-benzotiazol-2-ilamina disponible comercialmente y éter 2-bromoetil metílico se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 227 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 65B45 [5-Fluoro-3-(2-metoxietil)-3H-benzotiazol-2-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico



El producto del Ejemplo 65A y el producto del Ejemplo 14A se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,52 - 1,68 (m, 4 H), 1,70 - 1,86 (m, 4 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,29 (s, 2 H), 2,61 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,74 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,55 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 7,34 (td, *J*=9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 1 H), 7,81 (dd, *J*=8,3, 2,5 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 375 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,15; H, 6,19; N, 7,48. Observado: C, 64,08; H, 6,11; N, 7,47.

#### Ejemplo 66

#### N-[(2Z)-5-bromo-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 66A

#### (5-Bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 10 Una mezcla de monobromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (3,00 g, 11,5 mmol), cloruro de 1-adamantancarbonilo (2,74 g, 13,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,10 g, 0,90 mmol) y trietilamina (3,20 mL, 23,0 mmol) en 100 mL de THF se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron.
- 15 La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20% de acetato de etilo: 80% hexano) proporcionó 2,55 g del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,67 - 1,72 (m, 6 H) 1,92 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H) 1,97 - 2,04 (m, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 11,50 (m a, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 341 (M)<sup>+</sup>, 343 (M+2)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 66B

#### [5-Bromo-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 20 A una solución del producto del Ejemplo 66A (2,55 g, 7,43 mmol) en 60 mL de THF/DMF (2/1) a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 386 mg, 9,66 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C, se añadió éter 2-bromoetil metílico (0,77 mL, 8,18 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano) proporcionó 2,55 g del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 - 1,73 (m, 6 H) 1,84 (d, *J*=2,44 Hz, 6 H) 1,96-2,01 (m, 3H) 3,26 (s, 3H) 3,69 (t, *J*=5,34Hz, 2H) 4,29 (t, *J*=5,19Hz, 2H) 7,70 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 399 (M)<sup>+</sup>, 401 (M+2)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 67

- 30 N-[(2Z)-5-cloro-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 67A

#### (5-Cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 35 Una mezcla de 2-amino-5-clorotiazol (2,00 g, 14,9 mmol), cloruro de 1-adamantancarbonilo (3,54 g, 17,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,10 g, 0,90 mmol) y trietilamina (4,15 mL, 23,0 mmol) en 80 mL de THF, se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano) proporcionó 2,27 g del título compuesto: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 297 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 Ejemplo 67B

#### [5-Cloro-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 45 A una solución del producto del Ejemplo 67A (2,27 g, 7,60 mmol) en 60 mL de THF/DMF (2/1) a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 396 mg, 9,90 mmol). Esta mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió éter 2-bromoetil metílico (0,79 mL, 8,40 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a 75°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano) proporcionó el compuesto del título; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,62 - 1,74 (m, 6 H) 1,85 (d, *J*=2,5 Hz, 6 H) 1,96 - 2,01 (m, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,70 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H) 4,29 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 355 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 68

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamidaEjemplo 68ABromhidrato de 3-(2-metoxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H benzotiazol-2-ilidenamina

- 5 Una mezcla de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina (300 mg, 1,94 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (600  $\mu$ L, 6,40 mmol), se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 2A para proporcionar el compuesto del título: MS (LC/MS) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 68B

- 10 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 15 Una mezcla del producto del Ejemplo 68A (293 mg, 1,00 mmol), ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (199 mg, 1,20 mmol), HATU (570 mg, 1,50 mmol) y trietilamina (836  $\mu$ L, 6,00 mmol) en 15 mL de DMF se trató según el método del Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,53 - 1,62 (m, 4 H) 1,67 - 1,82 (m, 8 H) 2,07 - 2,12 (m, 2 H) 2,23 - 2,27 (m, 2H) 2,45 - 2,49 (m, 3H) 2,54 - 2,59 (m, 2H) 3,23 (s, 3 H) 3,63 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,16 (t, J=5,5 Hz, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 69N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 69A(5,6-Dihidro-4 H-ciclopentatiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 20 Una mezcla de clorhidrato de 5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-ilamina (400 mg, 2,27 mmol), cloruro de 1-adamantancarbonilo (540 mg, 2,72 mmol), 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmol) y trietilamina (632  $\mu$ L, 4,54 mmol) en 30 mL de THF se trató de acuerdo con el método del Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 69B

- 25 [3-(2-Metoxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-ciclopentatiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

- 30 Una mezcla del producto del Ejemplo 69A (535 mg, 1,77 mmol), NaH (dispersión al 60% en aceite mineral (92,0 mg, 2,30 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (18,3  $\mu$ L, 1,95 mmol) en 30 mL de THF/DMF (2/1) se trató según el método del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,62 - 1,72 (m, 6 H) 1,84 (d, J=2,1 Hz, 6 H) 1,95 - 2,00 (m, 3 H) 2,31 - 2,39 (m, 2 H) 2,73 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 2,78 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,66 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,17 (t, J=5,2 Hz, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-3,8-dihidro-2H-indeno[1,2-d][1,3]tiazol-2-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 35 2-Bromo-indan-1-ona disponible comercialmente y el producto del Ejemplo 14B se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 14C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,55 - 1,70 (m, 4 H), 1,70 - 1,86 (m, 4 H), 2,09 - 2,20 (m, J=9,0, 2,5 Hz, 2 H), 2,24 - 2,34 (m, 2 H), 2,60 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3H), 3,74 - 3,86 (m, 4 H), 4,69 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,29 (td, J=7,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 7,58 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=7,8 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 70,02; H, 6,64; N, 7,10. Observado: C, 69,83; H, 6,57; N, 6,92.

- 40 Ejemplo 71

N-[(7Z)-8-(2-metoxietil)-5,8-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol-7(4H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamidaEjemplo 71A4,5-Dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol-7-amina

- 45 A una solución comercialmente disponible de 5-bromo-6,7-dihidro-5H-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ona (1,1 g, 5,1 mmol) en etanol absoluto (60 mL), se añadió tiourea. La mezcla se agitó a 60°C durante la noche y después se concentró. El residuo se trituró en hexanos y después se recogió por filtración para proporcionar 1,3 g (90%) del compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 195 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 71BN-4,5-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol-7-ilhexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El producto del Ejemplo 71A y el producto del Ejemplo 14A se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 71 CN-[(7Z)-8-(2-metoxietil)-5,8-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol-7(4H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentaten-3a(1H)-carboxamida

El producto del Ejemplo 71B y éter 2-bromoetil metílico se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,44 - 1,70 (m, 4 H), 1,70 - 1,87 (m, 4 H), 2,14 (d, J=11,2 Hz, 2 H), 2,29 (s, 2 H), 2,59 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 3,13 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 5 H), 3,63 - 3,85 (m, 2 H), 4,69 (t, J=5,8 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 401 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,98; H, 6,04; N, 13,99. Observado: C, 59,90; H, 6,09; N, 13,95.

Ejemplo 72N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,6-dihidrofuro[3,4-d][1,3]tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida15 Ejemplo 72A4-Bromo-dihidro-furan-3-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento tal y como se describe en Baker, Tracy J, Wiemer, David F, J. Org. Chem., 1998, 63(8), 2613-2618.

Ejemplo 72B20 3a-etoxi-3a,4,6,6a-tetrahidro-furo[3,4-d]tiazol-2-ilamina

El producto del Ejemplo 72A y tiourea se trataron como se ha descrito para el Ejemplo 71A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 72C[3a-etoxi-3a,4,6,6a-tetrahidro-furo[3,4-d]tiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

25 El producto del Ejemplo 72B, trietilamina y cloruro de adamantan-1-carbonilo se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 72DN-[(2Z)-3a-etoxi-3-(2-metoxietil)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 El producto del Ejemplo 72C y éter 2-bromoetil metílico se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 72E[3-(2-Metoxietil-4,6-dihidro-3H-furo[3,4-d]tiazol-2-iliden)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

35 A una solución del producto del Ejemplo 72D (15 mg, 0,04 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (2 mg). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minutos, proporcionó 4 mg (30%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 6 H), 1,82 - 1,88 (m, 6 H), 1,93 - 2,02 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,63 (t, J=5,0 Hz, 2 H), 4,18 (t, J=5,0 Hz, 2 H), 4,91 (s, 4 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>;

Ejemplo 73N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,6-dihidrofuro[3,4-d][1,3]tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

45 Cloruro de hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonilo (Ejemplo 14A), éter 2-bromoetil metílico y 4-bromo-dihidro-furan-3-ona (Baker, Tracy J, Wiemer, David F, J. Org. Chem., 1998, 63(8), 2613-2618) se trataron de acuerdo con el

método del Ejemplo 72B-E para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 1,66 (m, 4 H), 1,67 - 1,81 (m, 4 H), 2,04 - 2,15 (m, *J*=11,5 Hz, 2 H), 2,27 (s, 2 H), 2,55 (t, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,62 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,16 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,91 (s, 4 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 349 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,04; H, 6,94; N, 8,04. Observado: C, 62,09; H, 6,99; N, 7,95.

#### 5 Ejemplo 74

N-[(2Z)-1-(2-metoxietil)-1,4,6,7-tetrahidro-2H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

3-Bromotetrahidro-4H-pirano-4-ona (preparada como se describe en Kolasa, Teodozyj; Patel, Meena V. documento WO2001016138) (200 mg, 1,12 mmol), 2-metoxi etilamina y cloruro de hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonilo (Ejemplo 14A, 316 mg, 1,12 mmol) se trataron según el método del Ejemplo 72 B-E para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,62 (m, 4 H) 1,67 - 1,80 (m, 4 H) 2,06 - 2,14 (m, 2 H) 2,23 - 2,29 (m, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 1 H) 2,66 - 2,73 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,64 (t, *J*=5,3Hz, 2 H) 3,92 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) 4,18 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,52 (t, *J*=1,9 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 363 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 75

#### 15 N-[(2Z)-3-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 1A (50 mg, 0,19 mmol) en 1 mL de dimetilformamida a 0°C se añadió hidruro de sodio 95% (5,0 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se enfrió a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (10 µL, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 14 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 30 mg (57%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN(CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,74-1,75 (m, 6H), 1,99-2,00 (m, 6H), 2,04 (s a, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,91(d, *J* = 4,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 277 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 76

#### 25 N-[(2Z)-3-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 1A (0,25 g, 0,95 mmol) en 5 mL de 4:1 tetrahidrofurano:dimetilformamida a 0°C, se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,26 g, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió 1-yodobutano (0,50 mL, 4,8 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,23 g (77%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,36 (dd, *J*=14,9, 7,5Hz, 2 H), 1,70-1,76 (m, *J*=2,9, 2,9 Hz, 6 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 1,95-2,00 (m, 6 H), 2,01-2,06 (m, 3 H), 4,18 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 6,56 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 319 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS·0 5H<sub>2</sub>O: C, 66,02; H, 8,31; N, 8,55. Observado: C, 65,96; H, 7,93; N, 8,40.

#### Ejemplo 77

[(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-1,3-tiazol-3(2H)-il]acetato de etilo

#### Ejemplo 77A

Bromhidrato de (2-imino-1,3-tiazol-3(2H)-il)acetato de etilo

40 Una solución de 2-aminotiazol (27 g, 0,27 mol) y éster etílico de ácido bromo-acético (36 mL, 0,32 mol) en 540 mL de acetona se calentó a 50°C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con etanol. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 58 g (80%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 4,20 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 7,04 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=4,7 Hz, 1 H), 9,62 (s, 1H).

#### 45 Ejemplo 77B

[(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-1,3-tiazol-3(2H)-il]acetato de etilo

A una solución del producto del Ejemplo 77A (0,75 g, 2,8 mmol) y ácido 1-adamantancarboxílico (0,56 g, 3,1 mmol) en 14 mL de THF a 0°C se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,2 g, 3,1 mmol) y diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,2 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó dos veces con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos)

proporcionó 0,79 g (81%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,69-1,76 (m, 6 H), 1,93-1,94 (m, 6 H), 1,99-2,04 (m, 3 H), 4,25 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,84 (s, 2H), 6,60 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,04; H, 6,94; N, 8,04 Observado: C, 62,24; H, 7,08; N, 8,04.

#### 5 Ejemplo 78

##### N-[(2Z)-3-(2-hidroxi)etil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 77B (0,18 g, 0,52 mmol) en 2,5 mL de dietiléter a 0°C se añadió borohidruro de litio (260 µl de una solución 2,0 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-20% de gradiente de metanol/diclorometano) proporcionó 0,12 g (77%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,75 (t, J=3,1 Hz, 6 H), 1,95-2,02 (m, 6 H), 2,05 (d, J=4,1 Hz, 3 H), 3,98-4,11 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 7,01 (d, J=4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z.307 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 79

##### N-[(2Z)-3-(2-morfolin-4-ilet)il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### Ejemplo 79A

##### Metanosulfonato de 2-[(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-1,3-tiazol-3(2H)-il]etil

A una solución del producto del Ejemplo 78 (0,95 g, 3,1 mmol) en 15 mL de THF a 0°C se añadió trietilamina (1,3 mL, 9,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (310 µl, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se filtró (lavado con EtOAc). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-40% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 0,22 g (18%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,95 (d, J=3,1 Hz, 6 H), 2,00-2,09 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 4,49 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5 4 Hz, 2 H), 6,59 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=4,7 Hz, 1 H)

##### Ejemplo 79B

##### N-[(2Z)-3-(2-morfolin-4-ilet)il]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 79A (0,22 g, 0,57 mmol) en 3 mL de acetonitrilo se añadió morfolina (50 µl, 0,63 mmol), yoduro de potasio (0,11 g, 0,63 mmol), y carbonato de potasio (0,17 g, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua, carbonato de potasio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 60 mg (28%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 1,69-1,79 (m, 6 H), 1,96 (d, J=2,8 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,48-2,58 (m, 4 H), 2,75 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,64-3,72 (m, 4 H), 4,28 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,55 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=4,6 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,97; H, 7,78; N 11,19 Observado: C, 63,85; H, 7,42; N, 10,91.

#### Ejemplo 80

##### N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(2-fenoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4,5-Dimetil-2-ilamina, (2-bromoeto)benzoceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,57 - 1,77 (m, 6 H) 1,83 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,93 - 2,03 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 4,34 (t, J=5,30 Hz, 2 H) 4,46 (t, J=5,30 Hz, 2 H) 6,83 - 7,03 (m, 3 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 81

##### N-[(2Z)-3-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo)etil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### Ejemplo 81A

#### 45 Bromhidrato de 3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo)etil]-4,5-dimetil-3H-tiazol-2-ilidenamina

Una mezcla de 5-(2-bromoeto)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (1,2 g, 4,7 mmol) y 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (0,50 g, 3,9 mmol) se calentó a 85°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo recristalizó en etanol para proporcionar 0,18 g (13%) del compuesto del título.

##### Ejemplo 81B

{3-[2-(2,3-dihidro-benzof[1,4]dioxin-5-iloxi)-etil]-4,5-dimetil-3H-tiazol-2-iliden}-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

5 Ácido adamantan-1-carboxílico (0,78 g, 0,12 mmol) y el producto del Ejemplo 81A (0,15 g, 0,39 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-15% de gradiente de metanol/cloruro de metileno) proporcionó 0,11 g (60%) del compuesto del título. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,68-1,79 (m, 6 H), 1,96 (d, J=2,4 Hz, 6 H), 2,04 (d, J=5,4 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 4,18-4,30 (m, 4 H), 4,36 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 6,44 - 6,58 (m, 2 H), 6,72 (t, J=8,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 66,64; H, 6,88; N, 5,98. Observado: C, 66,36; H, 6,80; N, 5,87.

Ejemplo 82[(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-3(2H)-il]acetato de *terc*-butilo

10 Ejemplo 82A

Bromhidrato de *terc*-butil-(2-imino-4,5-dimetil-tiazol-3-il)acetato

Éster *terc*-butílico de ácido bromoacético (14 mL, 9,4 mmol) y 4,5-dimetil-2-aminotiazol (1,0 g, 7,8 mmol) se calentaron a 85°C, durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 82B

Éster *terc*-butílico de ácido [2-(adamantan-1-carbonilimino-4,5-dimetil-tiazol-3-il)-acético

20 Ácido adamantan-1-carboxílico (2,2 g, 12 mmol) y el producto del Ejemplo 82A (2,9 g, 10 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-35% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,25 g (63%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 1,71-1,75 (m, 6 H), 1,96-2,00 (m, 6 H), 2,00-2,04 (m, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,85 - 5,02 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 405 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,31; H, 7,97; N, 6,92. Observado: C, 65,38; H, 7,95; N, 6,84.

Ejemplo 83*N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

25 Ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (0,30 g, 1,8 mmol) y el producto del Ejemplo 46A (0,37 g, 2,0 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La recristalización en hexanos proporcionó 0,25 g (70%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,59 (d, J=2,7 Hz, 3 H), 1,63 (d, J=2,4 Hz, 3 H), 1,80-1,91 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,30 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 2,70 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,70 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,20-4,44 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,64; H, 7,83; N, 8,38. Observado: C, 64,89; H, 7,64; N, 8,03.

30

Ejemplo 84*N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3,5-dimetil-1-carboxamida

35 El producto del Ejemplo 46A (0,40 g, 2,2 mmol) y ácido 3,5-dimetil-adamantan-1-carboxílico (0,54 g, 2,6 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,27 g (33%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,85 (s, 6 H), 1,16 (s, 2 H), 1,28-1,44 (m, 4 H), 1,51-1,65 (m, 4 H), 1,79 (d, J=2,4 Hz, 2 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,70 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,19-4,39 (m, 2 H), Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,64; H, 7,83; N, 8,38. Observado: C, 64,89; H, 7,64; N, 8,03.

Ejemplo 85

40 *N*-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 85ABromhidrato de 4,5-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etil]-3H-tiazol-2-ilidenamina

45 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina y ácido 2-(2-bromo-etoxi)-1,1,1-trifluoroetano se mezclaron y se calentaron a 65°C durante 4 horas. El residuo se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 85B{4,5-dimetil-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etil]-3H-tiazol-2-iliden}-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

5 A una solución del Ejemplo 85A (0,20 g, 0,8 mmol) en THF (10 mL) se añadió trietilamina (0,4 mL) y cloruro de adamantan-1-carbonilo (0,2 g, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó 10 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,75 (m, J=28,8 Hz, 6 H), 1,83 (d, J=2,7 Hz, 6 H), 1,93 - 2,01 (m, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,92 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,09 (c, J=9,5 Hz, 2 H), 4,28 (t, J=5,3 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 57,67; H, 6,53; N, 6,73. Observado: C, 57,53; H, 6,55; N, 6,69.

#### 10 Ejemplo 86

N-[(2Z)-3-(2-hidroxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### Ejemplo 86A

Bromhidrato de 2-(2-imino-4,5-dimetil-tiazol-3-il)-etanol

15 Una mezcla de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (1,0 g, 7,8 mmol) y 2-bromoetanol (0,68 mL, 9,4 mmol) se trató como se describe en el Ejemplo 8A para proporcionar 0,92 g (47%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 219 (s, 6 H), 3,61-3,68 (m, 2 H), 4,03 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 5,14 (s a, 1H), 9 27 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 173 (M+H)<sup>+</sup>

##### Ejemplo 86B

N-[(2Z)-3-(2-hidroxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

20 El producto del Ejemplo 86A (0,45 g, 1,8 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,32 g, 1,8 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10-20% gradiente de metanol/cloruro de metileno) proporcionó 0,34 g (57%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,73 (t, J=3,1 Hz, 6 H), 1,95 (d, J=2,7 Hz, 6 H), 2,04 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,20 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 2 H), 4,27-4,37 (m, 2 H), 5,17 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,64; H, 7,83; N, 8,38. Observado: C, 64,63; H, 7,91; N, 8,28.

#### Ejemplo 87

Clorhidrato de N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletel)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### Ejemplo 87A

4,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletel)-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenamina

30 Una mezcla de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (1,0 g, 7,8 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (1,6 g, 8,6 mmol) y trietilamina (2,4 mL, 17,2 mmol) se calentaron a 80°C. Después de 3 horas, se añadió trietilamina adicional (1,1 mL, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,26 g (14%) de una mezcla 3:1 de compuesto del título y 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 242 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Ejemplo 87B

N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletel)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

40 El producto del Ejemplo 87A (0,19 g, 0,81 mmol, mezcla 3:1) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,16 g, 0,89 mmol) se trataron según el método del Ejemplo 77B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Ejemplo 87C

Clorhidrato de [4,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-3H-tiazol-2-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

45 A una solución del producto del Ejemplo 87B (0,12 g, 0,30 mmol) en 10 mL de etanol se añadió una solución de 0,1 mL de HCl 4 M en 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 7,3 mg (55%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,65 - 1,74 (m, 6 H), 1,85 (d, J=2,7 Hz, 6 H), 1,94 - 2,04 (m, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,37 - 3,54 (m, 6 H), 3,76 - 3,99 (m, 4 H), 4,48 - 4,59 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·HCl: C, 60,05; H, 7,79; N, 9,55. Observado: C, 60,26; H, 7,87; N, 9,45.

#### Ejemplo 88

N-[(2Z)-3-ciclobutil-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, bromociclobutano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,43 - 0,53 (m, 3 H) 1,21 - 1,29 (m, J=7,18, 7,18 Hz, 1 H) 1,60 - 1,74 (m, J=15,60 Hz, 7 H) 1,82 (d, J=2,81 Hz, 6 H) 1,94 - 2,03 (m, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 4,06 (d, J=7,18 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>,

Ejemplo 89N-[(2Z)-3-but-3-enil-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

10 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 4-bromo-but-1-eno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94-2,04 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,46 (c, J=7,18 Hz, 2 H) 4,16 (t, 2 H) 4,94 - 5,13 (m, 2 H) 5,75 - 5,90 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-pent-4-enil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

15 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 5-bromo-pent-1-eno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,68 (c, 6 H) 1,74 - 1,81 (m, 2 H) 1,84 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94 - 2,02 (m, 3 H) 2,10 (c, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 4,11 (t, 2 H) 4,95 - 5,13 (m, 2 H) 5,80 - 5,95 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 359 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 91N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

20 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, bromometilciclobutano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,60 - 1,75 (m, 6 H) 1,75 - 1,93 (m, 10 H) 1,92 - 2,06 (m, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 4,22 (d, J=7,18 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 359 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92

25 N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(4-metilpentil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 1-bromo-4-metil-pentano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,87 (d, J=6,55 Hz, 6 H) 1,18 - 1,27 (m, 2 H) 1,54 - 1,62 (m, 1 H) 1,62 - 1,76 (m, 8 H) 1,84 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94 - 2,03 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,98 - 4,11 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 93

N-[(2Z)-3-etil-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

35 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, yodoetano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 1,68 (c, J=11,96 Hz, 6 H) 1,84 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94-2,03 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,18 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 94N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(1-feniletíl)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

40 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, (1-bromo-etil)benceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,51 - 1,75 (m, 12 H) 1,91 (d, J=6,86 Hz, 6 H) 2,03-2,11 (m, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 5,98 - 6,31 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,11 Hz, 2 H) 7,25 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=7,49 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 95N-[(2Z)-3-(4-terc-butílbencil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 1-bromometil-4-terc-butílbenceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,24 (s, 9 H) 1,54-1,73 (m, 6 H) 1,82 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,92 -2,01 (m, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 5,39 (s, 2 H) 7,19 (d, J=8,42 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=8,42 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>.



Ejemplo 96N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-piridin-3-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 3-bromometilpiridina y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,49 - 1,71 (m, 6 H) 1,74 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,85 - 2,02 (m, 3 H) 2,19 (d, J=11,54 Hz, 6 H) 5,44 (s, 2 H) 7,29 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 7,69 - 7,85 (m, 1 H) 8,49 (d, J=4,68 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 97N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-piridin-4-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 97A10 (4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

15 A una solución de clorhidrato de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (1,65 g, 10,0 mmol) en THF (100 mL) se añadió trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) y cloruro de adamantan-1-carbonilo (2,2 g, 11 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de acetato de etilo: 90% de hexanos) proporcionó 2,15 g (74%) del compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 97B4,5-Dimetil-3-piridin-4-ilmetil-3H-tiazol-2-iliden)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

20 A una solución del Ejemplo 97A (145 mg, 0,50 mmol) en DMF (5 mL) se añadió terc-butóxido potásico (120 mg, 1,10 mmol) y la sal clorhidrato de 4-clorometil-piridina (82 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó en un microondas *SmithSynthesizer*<sup>®</sup> a 250°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo recristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 36%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 - 1,72 (m, 6 H), 1,75 (d, J=2,4 Hz, 6 H), 1,91 (s, 3 H), 2,09 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 2,17 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 5,44 (s, 2 H), 7,06 - 7,20 (m, 2 H), 8,50 - 8,56 (m, J=6,1 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS•0,2H<sub>2</sub>O: C, 68,61; H, 7,17; N, 10,91. Observado: C, 68,56; H, 7,12; N, 10,76.

Ejemplo 98N-[2Z]-3-(2-ciclohexiletil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, (2-bromoetil)-ciclohexano y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,93 - 1,05 (m, 2 H) 1,10 - 1,26 (m, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 1 H) 1,48 - 1,57 (m, 2 H) 1,58 - 1,75 (m, 9 H) 1,75 - 1,83 (m, J=12,79 Hz, 2 H) 1,85 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94 - 2,02 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 99N-[(2Z)-3-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

35 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 3-(2-bromo-etil)-1H-indol y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,68 - 1,75 (m, 6 H) 1,91 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,98 - 2,04 (m, 3 H) 2,13 (d, J=4,68 Hz, 6 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 4,20 - 4,43 (m, 2 H) 6,98 (t, J=7,49 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,64 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=2,18 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,11 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 100N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-pent-2-inil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 1-bromo-pent-2-ino y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,03 (t, J=7,49 Hz, 3 H) 1,64 - 1,75 (m, 6 H) 1,84 (d, J=2,50 Hz, 6 H) 1,94 - 2,02 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,16 - 2,22 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 5,00 (t, J=2,18 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 101N-[(2Z)-4,5-dimetil-3-[2-(1-naftil)etil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 1-(2-bromo-etil)naftaleno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método

del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,61 - 1,80 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 6 H) 1,95 - 2,05 (m, 3 H) 2,13 (d,  $J=4,06$  Hz, 6 H) 3,40 - 3,56 (m, 2 H) 4,26 - 4,52 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,78 - 7,92 (m, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,27 - 8,44 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  445 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 5 Ejemplo 102

##### *N*-[(2*Z*)-3-(2-cloro-6-fluorobencil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

4,5-Dimetiltiazol-2-ilamina, 2-bromometil-1-cloro-3-fluorobenceno y ácido 1-adamantan carboxílico se trataron según el método del Ejemplo 47 para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,50 - 1,70 (m, 12 H) 1,80 - 1,93 (m, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 5,42 (s, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,26 - 7,41 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 103

##### *N*-[(2*Z*)-3-(3-hidroxiopropil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 103A

##### Bromhidrato de 3-(2-imino-4,5-dimetil-tiazol-3-il)-propan-1-ol

15 4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamina (2,0 g, 16 mmol) y 3-bromo-propan-1-ol (1,6 mL, 19 mmol) se trataron según el método del Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 103B

##### *N*-[(2*Z*)-3-(3-hidroxiopropil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

20 El producto de 103A (1,0 g, 5,4 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (1,1 g, 5,9 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 0-20% de gradiente de metanol/cloruro de metileno) proporcionó 0,61 mg (32%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 1,73 (t,  $J=2,9$  Hz, 6 H), 1,87-1,95 (m, 2 H), 1,97 (d,  $J=2,7$  Hz, 6 H), 2,04 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 4,34-4,41 (m, 2 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  349 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  Anal. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,83; H, 8,18; N, 7,84. Observado: C, 63,79; H, 8,15; N, 7,87.

#### 25 Ejemplo 104

##### Ácido [(2*Z*)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-3(2*H*)-il]acético

#### Ejemplo 104A

##### Bromhidrato de *tert*-butil-(2-imino-4,5-dimetil-tiazol-3-il)acetato

30 Una mezcla de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina (1,0 g, 7,8 mmol) y éster *tert*-butílico de ácido bromoacético (1,4 mL, 9,4 mmol), se calentó a 85°C durante 14 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La recristalización del residuo en acetato de etilo proporcionó 2,9 g de una mezcla 4:1 del compuesto del título y 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina de partida.

#### Ejemplo 104B

##### Éster *tert*-butílico de ácido [2-(adamantan-1-carbonilimino)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-3(2*H*)-il]acético

35 El producto del Ejemplo 104A (2,9 g, 10 mmol, mezcla 4:1) y ácido adamantan-1-carboxílico (2,2 g, 12 mmol) se trataron según el método del Ejemplo 77B para proporcionar 2,5 g (63%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 1,47 (s, 9 H), 1,70 - 1,75 (m, 6 H), 1,96 (d,  $J=2,4$  Hz, 6 H), 1,99 - 2,05 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 4,84 (s, 2 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 104C

#### 40 Ácido [(2*Z*)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-3(2*H*)-il]acético

45 A una solución del producto del Ejemplo 104B (2,5 g, 6,2 mmol) en 2 mL de cloruro de metileno, se añadieron 2 mL de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y se lavó dos veces con agua y después con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,8 g (83%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 1,60 - 1,73 (m, 6 H), 1,80 (d,  $J=2,7$  Hz, 6 H), 1,91 - 2,00 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 4,86 (s, 2 H), 13,14 (s, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  349 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Anal. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ : C, 58,99; H, 7,15; N, 7,64 Observado: C, 58,74; H, 7,14; N, 7,54.

Ejemplo 105N-[(2Z)-3-butil-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 105AHidroyoduro de 3-butil-3H benzotiazol-2-ilidenamina

- 5 Benzotiazol-2-ilamina (1,0 g, 6,6 mmol) y 1-yodobutano (0,90 mL, 7,9 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 46A. La recristalización en acetato de etilo proporcionó 1,4 g (63%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,92 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,46 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 2 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,73 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=7,8, 1,0 Hz, 1 H), 10,00 - 10,13 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 207 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 105BN-[(2Z)-3-butil-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 15 El producto del Ejemplo 105A (0,35 g, 1,1 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,19 g, 1,1 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-30% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 95 mg (25%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,00 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,43-1,49 (m, 2 H), 1,76 (t, *J*=3,1 Hz, 6 H), 1,79-1,87 (m, 2 H), 2,02 (d, *J*=2,7 Hz, 6 H), 2,07 (s, 3 H), 4,44 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 7,28-7,36 (m, 2 H), 7,41-7,49 (m, 1 H), 7,67 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 369 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71,70; H, 7,66; N, 7,60. Observado: C, 71,79; H, 7,63; N, 7,49.

Ejemplo 106[(2Z)-2-[(1-adamantilcarbonil)imino]-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]acetato de etilo20 Ejemplo 106ABromhidrato de éster etílico de ácido (2-iminobenzotiazol-3-il)-acético

- 25 Una mezcla de benzotiazol-2-ilamina (10 g, 6,6 mmol) y éster etílico de ácido bromoacético (0,86 mL, 7,9 mmol) en 30 mL de acetona se calentó a 50°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar 1,8 g (86%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 4,22 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 7,44 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,55 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,01 (dd, *J*=8,1, 1,0 Hz, 1 H), 10,3 (s, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 237 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 106BÉster etílico de ácido [2-(adamantan-1-carbonilimino)-benzotiazol-3-il]-acético

- 30 El producto del Ejemplo 106A (1,0 g, 3,2 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,57 g, 3,2 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-30% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,47 g (37%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 1,26 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,74 (s, 6 H), 1,97 (d, *J*=3,1 Hz, 6 H), 2,04 (s, 3 H), 4,25 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 399 (M+H)<sup>+</sup>.
- 35 Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0,2H<sub>2</sub>O: C, 65,71; H, 6,62; N, 6,97. Observado: C, 65,77; H, 6,62; N, 6,86.

Ejemplo 107N-[(2Z)-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 107AYodhidrato de 3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ilidenamina

- 40 Benzotiazol-2-ilamina (1,0 g, 6,6 mmol) y yoduro de metilo (0,48 mL, 7,9 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 46A para proporcionar 1,2 g (60%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 3,73 (s, 3 H), 7,39-7,47 (m, 1 H), 7,59 dt, *J*=7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 9,99 (s, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 165 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 107B

- 45 N-[(2Z)-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 107A (0,4 g, 1,4 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,25 g, 1,4 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-45% de gradiente

de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 0,14 g (31%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 1,76 (t,  $J=3,1$  Hz, 6 H), 2,00-2,03 (m, 6 H), 2,04-2,09 (m, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,24-7,32 (m, 2 H), 7,43 (ddd,  $J=8,2, 7,2, 1,2$  Hz, 1 H), 7,64 (dt,  $J=7,9, 0,8$  Hz, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  3,27 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Anal Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ : C, 69,90; H, 6,79; N, 8,58. Observado: C, 69,76; H, 7,00; N, 8,61.

#### 5 Ejemplo 108

*N*-[(2*Z*)-3-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 108A

3-(2-morfolin-4-il-etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ilidenamina

10 Benzotiazol-2-ilamina (1,0 g, 6,6 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (1,2 g, 6,6 mmol) y trietilamina (2,8 mL, 20 mmol) se calentaron a 80°C durante 16 horas. El sólido recristalizó en acetato de etilo, se recogió por filtración, se secó a vacío para proporcionar 0,45 g (26%) del compuesto del título. MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 108B

*N*-[(2*Z*)-3-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-iliden]adamantan-1-carboxamida

15 El producto del Ejemplo 108A (0,20 g, 0,76 mmol) y ácido adamantan-1-carboxílico (0,15 g, 0,84 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 77B. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 0-30% gradiente de metanol/metileno) proporcionó 82 mg (25%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 1,67-1,82 (m, 6 H), 1,99 (d,  $J=2,7$  Hz, 6 H), 2,06 (s, 3 H), 2,62 (s, 4 H), 2,78 (s, 2 H), 3,70 (s, 4 H), 4,53 (s, 2 H), 7,22-7,37 (m, 2 H), 7,43 (t,  $J=7,6$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J=7,8$  Hz, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Anal. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 67,16; H, 7,37; N, 9,79. Observado: C, 66,92; H, 7,59; N, 9,83.

#### 20 Ejemplo 109

1-Adamantan-2-il-3-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]urea

25 A una solución de adamantan-2-ilamina (167 mg, 1,00 mmol) en 19 mL de THF y 1 mL de *N,N*-diisopropiletilamina se añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (403 mg, 2,00 mmol). La solución se irradió en un tubo sellado colocado en un microondas de un solo nodo a 70°C durante 300 segundos (máxima potencia 300 W) con agitación. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y el producto del Ejemplo 46A (300 mg, 1,10 mmol) se añadió. El tubo sellado se irradió a 120°C durante 1800 segundos, con agitación. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 0-70% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 153 mg (39%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,46 (d,  $J=14$  Hz, 2 H), 1,68 (s, 2 H), 1,73 - 1,85 (m, 8 H), 2,00 (d,  $J=13$  Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,57 (t,  $J=6$  Hz, 2 H), 3,74 (d,  $J=4$  Hz, 1 H), 4,07 - 4,13 (m, 2 H), 6,59 (d,  $J=7$  Hz, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 110

1-Adamantan-2-il-3-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]urea

35 El producto del Ejemplo 2A y adamantan-2-ilamina se trataron según el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,54 (d,  $J=13$  Hz, 2 H), 1,71 (s, 2 H), 1,82 (d,  $J=12$  Hz, 8 H), 1,99 (t,  $J=7$  Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,69 (t,  $J=5$  Hz, 2 H), 3,85 (s, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  336 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 111

40 1-Adamantan-2-il-3-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-iliden]urea

El producto del Ejemplo 60A y adamantan-2-ilamina se trataron de acuerdo con el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 112

1-Adamantan-1-il-3-[(2*Z*)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]urea

45 El producto del Ejemplo 46A y adamantan-1-ilamina se trataron de acuerdo con el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,62 (s, 6 H), 1,93 (s, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,54 (t,  $J=5$  Hz, 2 H), 4,05 (t,  $J=5$  Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Anal Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 63,79; H, 8,04; N, 11,56. Observado: C, 62,93; H, 8,04; N, 11,56

#### Ejemplo 113

1-(Hexahidro-2,5-metanopentalen-3a-il)-3-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

5 El producto del Ejemplo 46A y hexahidro-2,5-metanopentalen-3a-ilamina se trataron de acuerdo con el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,43 - 1,61 (m, 4 H), 1,77 (d, *J*=9 Hz, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 3 H), 2,03 (s, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 2 H), 2,35 (t, *J*=6 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 4,06 (t, *J*=5 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 350 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•0,4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 57,63; H, 7,31 N, 10,96. Observado: C, 58,02; H, 7,20; N, 11,18.

Ejemplo 1141-Adamantan-2-il-3-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

10 El producto del Ejemplo 6A y adamantan-2-ilamina se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,46 (d, *J*=12 Hz, 2 H), 1,69 (s, 2 H), 1,73 - 1,86 (m, 8 H), 2,00 (d, *J*=12 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,59 (t, *J*=5 Hz, 2 H), 3,75 (d, *J*=7 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5 Hz, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 6,65 (d, *J*=8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 350 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61,86; H, 7,79; N, 12,02. Observado: C, 61,49; H, 7,65; N, 11,90.

Ejemplo 1151-Adamantan-2-il-3-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

15 El producto del Ejemplo 15A y adamantan-2-ilamina se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 (d, *J*=12 Hz, 2 H), 1,68 (s, 2 H), 1,79 (d, *J*=13 Hz, 8 H), 1,98 (d, *J*=3 Hz, 2 H), 2,13 (d, *J*=1 Hz, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,59 (t, *J*=5 Hz, 2 H), 3,75 (d, *J*=7 Hz, 1 H), 4,09 (t, *J*=5 Hz, 2 H), 6,64 (d, *J*=7 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J*=1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 350 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•0,2H<sub>2</sub>O: C, 61,23; H, 7,82; N, 11,90. Observado: C, 60,85; H, 7,71; N, 11,69.

Ejemplo 1161-Adamantan-2-il-3-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]ureaEjemplo 116ABromhidrato de 4,5-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenamina

25 Una mezcla de 2-amino-4,5-dimetiltiazol y 2-(bromoetil)tetrahidro-2H-pirano se trataron como se describe en el Ejemplo 2A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 - 1,31 (m, 1 H), 1,36 - 1,52 (m, 3 H), 1,64 - 1,85 (m, 2 H), 2,18 (d, *J*=4 Hz, 6 H), 3,19 - 3,33 (m, 1 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 3,77 - 3,89 (m, 1 H), 3,94 - 4,02 (m, 2 H), 9,34 (s, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 227 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 116B1-Adamantan-2-il-3-[(2Z)-4,5-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

30 El producto del Ejemplo 116A y adamantan-2-ilamina se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 - 1,29 (m, 1 H), 1,39 - 1,52 (m, 5 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 1,69 (s, 2 H), 1,80 (d, *J*=13 Hz, 8 H), 2,00 (d, *J*=14 Hz, 3 H), 2,07 (s, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 3,17 (d, *J*=5 Hz, 3 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 4,09 (c, *J*=5 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J*=7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 404 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S•0,7H<sub>2</sub>O: C, 63,49; H, 8,33; N, 10,10. Observado: C, 63,18; H, 8,55; N, 9,77.

Ejemplo 1171-Adamantan-1-ilmetil-3-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]urea

El producto del Ejemplo 60A y adamantan-1-ilmetilamina se trataron según el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 400 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1181-Adamantan-1-il-3-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]urea

El producto del Ejemplo 60A y adamantan-1-ilamina se trataron de acuerdo con el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 386 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 119(1S,2R,5S)-1-(6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-ilmetil)-3-(2Z)-3-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]urea

45 El producto del Ejemplo 60A y (-)-*cis*-mirantilamina (comercialmente disponible en Aldrich) se trataron según el mé-

todo en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 120

1-Adamantan-1-il-3-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

#### Ejemplo 120A

##### 5 N-[5-cloro-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetamida

Un matraz se cargó con 2-acetamido-5-clorotiazol (Lancaster, 19,3 g, 110 mmol) en 200 mL de 2:1 THF/DMF. A la solución se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 5,44 g, 142 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió éter 2-bromoetil metílico (18,3 g, 131 mmol). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> utilizando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo: hexano para proporcionar 10,3 g (42%) del compuesto del título como el regioisómero más polar: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,28 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,65 - 3,71 (m, 2 H) 4,28 - 4,36 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 15 Ejemplo 120B

N-[5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetamida

Un matraz se cargó con el producto del Ejemplo 120A (10,2 g, 42,6 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (8,08 g, 51,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,0 mL de una solución acuosa 2 M, 128 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,5 g, 2,13 mmol) en 100 mL de DME/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> utilizando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo: hexano para proporcionar 11,5 g (86%) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,17 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,71 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,37 (t, J=5,4 Hz, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H); MS (ES I<sup>+</sup>) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 25 Ejemplo 120C

N-5-(2,4-difluoro-fenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-ilidenamina

A una solución del producto del Ejemplo 120B (11,5 g, 36,8 mmol) en 100 mL de THF se añadieron 25 mL de HCl 5 N acuoso. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se neutralizó a pH 7 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y después se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo: hexano para proporcionar 8,5 g (85%) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,27 (s, 3 H) 3,57 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 3,86 (t, J=5,4 Hz, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,29 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 2 H) 7,34 (dd, J=5,9, 3,2 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 271 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 35 Ejemplo 120D

1-Adamantan-1-il-3-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

Una mezcla del Ejemplo 120C y adamantan-1-ilamina se trataron de acuerdo con el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 (m, 6 H) 1,99 (m, 9 H) 3,27 (s, 3 H) 3,65 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,19 (t, J=4,91 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,16 (td, J=8,59, 2,45 Hz, 1 H) 7,38 (m, 1 H) 7,57 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 121

1-Adamantan-2-il-3-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]urea

Una mezcla del producto del Ejemplo 120C y adamantan-2-ilamina se trataron según el método en el Ejemplo 109 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 (m, 6 H) 1,99 (m, 9 H) 3,27 (s, 3 H) 3,65 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,19 (t, J=4,91 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,16 (td, J=8,59, 2,45 Hz, 1 H) 7,38 (m, 1 H) 7,57 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 122

N-[(2Z)-5-terc-bulil-3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 122A

5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-4-metiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 5-terc-butil-4-metiltiazol-2-ilamina (Matrix, 1,5 g, 8,8 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (0,91 mL, 9,7 mmol) se calentó a 85°C y se dejó agitando durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el título compuesto. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 229 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 122BN-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

A una solución del Ejemplo 122A (0,2 g, 0,88 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,48 mL, 3,4 mmol) seguida de una solución del Ejemplo 14A (1,1 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano mediante una cánula. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con 10 mL de NH<sub>4</sub>Cl y 5 mL de H<sub>2</sub>O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 70% de hexanos en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,53 - 1,65 (m, 4 H), 1,73 - 1,90 (m, 4 H), 2,17 - 2,25 (m, 2 H), 2,26 - 2,32 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,67 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,69 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,17 - 4,36 (m, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,98; H, 8,57; N, 7,44. Observado: C, 67,00; H, 8,88; N, 7,40.

Ejemplo 123N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 123A5-metil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (1,0 g, 8,7 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (1,1 mL, 10 mmol), se calentó a 85°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 123BCloruro de 1-adamantancarboxilo

Una solución de ácido 1-adamantancarboxílico (0,27 g, 1,5 mmol) en 5 mL de cloruro de tionilo se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 5 mL de tolueno y se concentró a presión reducida tres veces para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación o caracterización adicional.

Ejemplo 123CN-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 123A (0,15 g, 0,76 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano se añadió trietilamina (0,32 mL, 2,3 mmol) seguida de una solución del Ejemplo 123B (1,5 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano mediante una cánula. Esta mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con 10 mL de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con 10 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 5 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50% de hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,71 - 1,76 (m, 6 H), 1,77 - 1,90 (m, 2 H), 1,94 - 2,00 (m, 6 H), 2,00 - 2,06 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,71 - 3,90 (m, 2 H), 4,11 - 4,37 (m, 3 H), 6,76 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 124N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamidaEjemplo 124A5-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (1,2 g, 11 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (1,5 mL, 12 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 18 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol:

NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 124B

N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 5 El Ejemplo 124A (0,15 g, 0,71 mmol), trietilamina (0,3 mL, 2,2 mmol) y el Ejemplo 14A (0,92 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,47 - 1,54 (m, 3 H), 1,59 - 1,67 (m, 4 H), 1,76 - 1,90 (m, 6 H), 2,16 - 2,33 (m, 8 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 2 H), 4,20 - 4,34 (m, 1 H), 6,67 - 6,77 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 0,1H<sub>2</sub>O: C, 66,30; H, 7,84; N, 7,73 Observado: C, 66,12; H, 7,69; N, 7,65.

Ejemplo 125

N-[(2Z)-3-butil-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 125A

3-butil-5-metiltiazol-2(3H)-imina

- 15 Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (1,8 g, 16 mmol) y 1-bromobutano (1,9 mL, 17 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 171 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 125B

- 20 N-[(2Z)-3-butil-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El Ejemplo 125A (0,20 g, 1,2 mmol), trietilamina (0,49 mL, 3,5 mmol) y el Ejemplo 14A (1,5 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,41 (m, 2 H), 1,61 - 1,64 (m, 4 H), 1,6 - 1,90 (m, 6 H), 2,19 - 2,26 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 2,27 - 2,32 (m, 2 H), 2,68 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 4,07 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 6,53 - 6,58 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,88; H, 8,23; N, 8,80. Observado: C, 67,72; H, 8,17; N, 8,80.

Ejemplo 126

N-[(2Z)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 126A

- 30 3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5-metiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (1,5 g, 13,0 mmol) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (2,0 mL, 14,5 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 126B

N-[(2Z)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El Ejemplo 126A (0,22 g, 10 mmol), trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol) y el Ejemplo 14A (1,3 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,57 - 1,72 (m, 4 H), 1,76 - 1,91 (m, 4 H), 2,14 - 2,23 (m, 2 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 2,28 - 2,33 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,46 - 3,51 (m, 2 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 3,82 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,31 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 7,02 (c, J=1,2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,61; H, 7,74; N, 7,69. Observado: C, 62,48; H, 7,72; N, 7,59.

Ejemplo 127

N-[(2Z)-4-formil-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 45 El Ejemplo 14B y el Ejemplo 72A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 14C para obtener una mezcla del Ejemplo 73 y el compuesto del título, que fueron separados por cromatografía en columna. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,48 - 1,65 (m, 4 H), 1,67 - 1,85 (m, 4 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H), 2,10 - 2,16 (m, 1 H), 2,20 - 2,34 (m, 2 H), 2,56 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,60 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,70 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 9,90



(s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 128

N-[(2Z)-4-(hidroximetil)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

5 A una solución a 0°C del Ejemplo 127 (47,0 mg, 0,14 mmol) en metanol (3 mL) se añadió una solución de borohidru-  
ro de sodio (6,0 mg, 0,15 mmol) en metanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y des-  
pués se calentó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió luego la mezcla de reacción, se inactivó con HCl acuoso 1 M, se  
10 neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300  
MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,48 - 1,65 (m, 4 H), 1,66 - 1,82 (m, 4 H), 2,08 (s, 1 H), 2,12 (s, 1 H), 2,23 (s, 3 H),  
2,26 (s, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,66 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,34 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,46 (d, J=4,4 Hz, 2  
H), 5,29 (t, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 129

15 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4-(metoximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-  
carboxamida

A una solución del Ejemplo 128 (32,0 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hidruro de sodio (Aldrich,  
3,7 mg, 0,15 mmol) y yoduro de metilo (Aldrich, 15,6 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura  
ambiente durante la noche y después se inactivó con solución acuosa saturada de <sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo.  
20 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó  
por cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm  
de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% al 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15  
minutos con un caudal de 70 ml/minuto para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxi-  
do-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,64 (m, 4 H), 1,62 - 1,84 (m, 4 H), 2,03 - 2,18 (m, 2 H), 2,27 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,50 - 2,62  
25 (m, 1 H), 3,24 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,26 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 4,45 (s, 2 H); MS  
(ESI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>; Anal Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,61; H, 7,74; N, 7,69. Observado: C, 62,62; H, 7,73;  
N, 7,85.

#### Ejemplo 130

30 N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-  
carboxamida

#### Ejemplo 130A

N-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Una mezcla de monobromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (14,3 g, 55,1 mmol), el Ejemplo 14A (11,20 g, 60,65  
mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,34 g, 2,8 mmol) y trietilamina (20,0 mL, 1,38 mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano,  
35 se agitó a 22°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 200 mL de acetato de  
etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de  
etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purifi-  
cación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20% de acetato de etilo: 80% hexano) proporcionó el compuesto del  
título, MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 327 (M)<sup>+</sup>, 329 (M+2)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 130B

N-[(2Z)-5-bromo-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El Ejemplo 130A (5,0 g, 14,7 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (2,2 g, 16,1 mmol) se trataron según el método del  
Ejemplo 17B para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 385 (M)<sup>+</sup>, 387 (M+2)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 130C

45 N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-  
carboxamida

El Ejemplo 130B (150 mg, 0,39 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (74,0 mg, 0,47 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (584 μL,  
1,17 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14,0 mg, 0,02 mmol) en 10 mL de dimetoxietano/H<sub>2</sub>O/etanol  
(7:3:2), se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN  
50 (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,53 - 1,65 (m, 4 H), 1,70 - 1,82 (m, 4 H), 2,09 - 2,17 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 2 H),  
2,58 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,74 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,36 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,38 - 7,48  
(m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C,  
62,61; H, 7,74; N, 7,69. Observado: C, 62,62; H, 7,73; N, 7,85.

63,14; H, 5,78; N, 6,69. Observado: C, 62,90; H, 5,75; N, 6,65.

Ejemplo 131

N-[(2Z)-5-(4-clorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 131A

5 N-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)adamantan-1-carboxamida

Una mezcla de 5-bromotiazol-2-amina (3,0 g, 11,5 mmol), cloruro de adamantan-1-carbonilo (2,74 g, 13,8 mmol), trietilamina (3,2 mL, 23 mmol) y 4-di(metilamino)piridina (1,1 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se calentó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 25% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 131B

N-[(2Z)-5-bromo-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

15 Una solución del Ejemplo 131A (2,55 g, 7,43 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,77 mL, 8,15 mmol) e hidruro de sodio (60%) (386 mg, 9,66 mmol) en tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida (2:1) (60 mL), se calentó a 75°C, durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 100% de diclorometano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 131C

20 N-[(2Z)-5-(4-clorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

25 Un vial de microondas de 10 mL se cargó con el Ejemplo 131B (85 mg, 0,21 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (48 mg, 0,31 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso (0,5 mL) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 0,01 mmol) en dimetoxietano/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) (4 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,73 - 1,84 (m, 6 H) 1,96 - 1,99 (m, 6 H) 2,01 - 2,05 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,80 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 4,44 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 7,67 - 7,68 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 132

N-[(2Z)-5-ciclopropil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

35 Un matraz se cargó con el producto del Ejemplo 130B (150,0 mg, 0,39 mmol), ácido ciclopropilborónico (Aldrich) (86 mg, 0,51 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,36 mmol) y diclorobis(triclorohexilfosfina) paladio (II) (29 mg, 0,04 mmol) en 5 mL de H<sub>2</sub>O/tolueno (1:1). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo: hexano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 0,59 - 0,65 (m, 2 H), 0,86 - 0,95 (m, 2 H), 1,53 - 1,61 (m, 4 H), 1,65 - 1,79 (m, 4 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 2,22 - 2,29 (m, 2 H), 2,51 - 2,56 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,66 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,20 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=1,0 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 133

3-metoxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 A una solución del Ejemplo 49 (200 mg, 0,55 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano a 0°C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 28 mg, 0,71 mmol). Esta mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos después se calentó a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de dimetilo (104 µL, 1,10 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 15 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) usando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo: hexano proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,52 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,66 (m, 4 H), 1,70 - 1,78 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,18 - 2,23 (m, 5 H), 3,12 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,4 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>)

m/z 379 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>0,25</sub>H<sub>2</sub>O: C, 62,71; H, 8,03; N, 7,31 Observado: C, 62 45; H, 7,96; N, 7,03.

#### Ejemplo 134

##### 3-etil-5-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 A una solución del Ejemplo 46A (230 mg, 0,86 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (166 mg, 0,86 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (117 mg, 0,86 mmol), trietilamina (300 µL, 2,15 mmol), y ácido 3-etil-5-hidroxi-adamantan-1-carboxílico (Chembridge) (194 mg, 0,86 mmol) La mezcla se agitó durante la noche a 80°C y luego diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa en  
10 una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 0,77 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,17 (c, J=7,6 Hz, 2 H), 1,24 - 1,30 (m, 4 H), 1,40 - 1,44 (m, 2 H), 1,47 - 1 53 (m, 2 H), 1,62 - 1,67 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 2,16 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,23 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,39 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 135

##### 3-etoxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 49 (200 mg, 0,55 mmol) y sulfato de dietilo (144 mL, 1,10 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 133 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,51 - 1,56 (m, 2 H), 1,62 - 1,67 (m, 4 H), 1,70 - 1 74 (m, 4 H), 1,75 - 1 79 (m, 2 H), 2,15 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 2,16 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,41 (c, J=7,1 Hz, 2 H), 3,64 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,4 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,25; H, 8,22; N, 7,14. Observado: C, 64,23; H, 8,37; N, 7,09.

#### Ejemplo 136

##### N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 136A

##### 5-terc-butiltiazol-2-amina

Una mezcla de 3,3-dimetilbutanal (Aldrich, 5,0 g, 50 mmol), pirrolidina (Aldrich, 4,4 mL, 52 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10 mg) en ciclohexano (70 mL), se calentó a reflujo durante 3 horas en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se decantó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y después se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió azufre (Aldrich, 1,6 g, 50 mmol) y una solución de cianamida (Aldrich, 2,1 g, 50 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 2% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 157 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 136B

#### Bromhidrato de 5-terc-butil-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 136A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich), se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 215 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 136C

##### N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

40 Ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico disponible comercialmente y el Ejemplo 136B se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,52 - 1,62 (m, 4 H), 1,65 - 1 80 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 (s, 2 H), 2,53 - 2,56 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,23 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 137

#### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,6-dihidrofuro[3,4-d][1,3]tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### Ejemplo 137A

##### [3a-etoxi-3a,4,6,6a-tetrahidro-furo(3,4-d)tiazol-2-il]-amida de ácido 2-oxa-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 72B y el Ejemplo 56B se trataron como se describe en el Ejemplo 56C para obtener el com-

puesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 137B

[4,6-dihidro-3H-furo(3,4-d)tiazol-2-il]-amida de ácido 2-oxa-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxílico

5 El Ejemplo 137A y ácido p-toluensulfónico monohidrato se trataron como se describe para el Ejemplo 72E para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 137C

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,6-dihidrofuro[3,4-d][1,3]tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

10 El Ejemplo 137B y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 76 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,69 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 6 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 2,15 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,61 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,19 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,92 (s, 4 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59,32; H, 6,64; N, 7,69. Observado: C, 59,25; H, 6,65; N, 7,68.

Ejemplo 138

15 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-tetrahidro-2H-piran-4-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 138A

5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2-amina

20 Una mezcla de (tetrahidropiran-4-il)acetaldehído (Pharma Core), pirrolidina, ácido p-toluensulfónico monohidrato, azufre y cianamida se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 136A para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 185 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 138B

Bromhidrato de 3-(2-metoxietil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 138A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich), se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 243 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 138C

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-tetrahidro-2H-piran-4-il-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

30 Ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico disponible comercialmente y el Ejemplo 138B se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,44 - 1,66 (m, 6 H), 1,64 - 1,88 (m, 6 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 (s, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,41 (td, J=11,6, 1,9 Hz, 2 H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 3,82 - 3,96 (m, 2 H), 4,23 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=1,0 Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,58; H, 7,74; N, 7,17. Observado: C, 64,11; H, 7,79; N, 7,38.

Ejemplo 139

35 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 139A

5-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-amina

40 Una mezcla de 4,4,4-trifluorobutiraldehído (matriz), pirrolidina, ácido p-toluensulfónico monohidrato, azufre y cianamida se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 136A para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 139B

Bromhidrato de 3-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2(3H)-imina

45 Una mezcla del Ejemplo 139A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich), se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 241 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 139CN-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 5 Ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico disponible comercialmente y el Ejemplo 139B se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,66 (m, 4 H), 1,76 - 1,87 (m, 4 H), 2,15 - 2,25 (m, 2 H), 2,30 (s, 2 H), 2,67 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 3,29 - 3,46 (m, 5 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 4,24 - 4,34 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,58; H, 7,74; N, 7,17. Observado: C, 64,11; H, 7,79; N, 7,38.

Ejemplo 140

- 10 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Ejemplo 140ABromhidrato de 2-imino-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidrotiazol-5-carboxilato de etilo

- 15 Una mezcla de 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo disponible comercialmente (ABCR) y éter 2-bromoetil metílico (Aldrich), se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 140BÉster etílico de ácido 2-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonilimino)-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-tiazol-5-carboxílico

- 20 Ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico disponible comercialmente y el Ejemplo 140A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 379 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 140C2-(Hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carbonilimino)-3-(1-hidroximetil)-2,3-dihidro-tiazol

El Ejemplo 140B y borohidruro de litio (Aldrich, 2 M en tetrahidrofurano) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 140D

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 30 A una solución del Ejemplo 140C (120 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadieron *tert*-butóxido de potasio (83 mg, 0,75 mmol) y sulfato de dimetilo (95 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 horas, luego se enfrió, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 - 1,70 (m, 4 H), 1,73 - 1,92 (m, 4 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,30 (s, 1 H), 2,67 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,64 - 3,73 (m, 2 H), 4,22 - 4,30 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,69; H, 7,48; N, 7,99. Observado: C, 61,93; H, 7,62; N, 7,68.

Ejemplo 141(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamidaEjemplo 141AÁcido (1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-adamantanona disponible comercialmente (Aldrich) según el procedimiento como se describe en Rezoní, G.E.; Borden, W.T., J. Org. Chem. (1983) 48, 5231-5236. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 184 (M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

Ejemplo 141B(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

- 45 El Ejemplo 141A y el Ejemplo 46A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 - 1,24 (m, 3 H), 1,39 - 1,61 (m, 3 H), 1,65 -

1,76 (m, 2 H), 1,92 - 2,11 (m, 5 H), 2,14 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,63 (t,  $J=5,3$  Hz, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 4,23 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,36 (d,  $J=4,7$  Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 142

(1R,3s,5S,7s)-7-metoxi-N-[(2Z)-3-[2-metoxietil]-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

- 5 El Ejemplo 141B, *tert*-butóxido de potasio y sulfato de dimetilo se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 140D para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 - 1,70 (m, 4 H), 1,73 - 1,92 (m, 4 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,30 (s, 1 H), 2,67 (t,  $J=6,8$  Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,64 - 3,73 (m, 2 H), 4,22 - 4,30 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,26; H, 8,25; N, 7,64. Observado: C, 62,18; H, 8,38; N, 7,50.

#### 10 Ejemplo 143

1-metoxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[2.2.2]octan-2-carboxamida

- 15 El Ejemplo 46A (150,0 mg, 0,56 mmol) y ácido 1-metoxi-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (Alfaro, I.; et al. Tetrahedron, 1970, 26, 201-218) (103,2 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 1,24 - 1,43 (m, 2 H), 1,52 - 1,71 (m, 4 H), 1,74 - 1,89 (m, 3 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,98 - 3,06 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,63 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,23 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 144

3-(acetilamino)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 20 El Ejemplo 46A (150,0 mg, 0,56 mmol) y ácido 3-acetilamino-adamantan-1-carboxílico (Iflab) (133 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 1,53 - 1,60 (m, 2 H), 1,71 - 1,78 (m, 6 H), 1,80 - 1,96 (m, 5 H), 1,97 - 2,01 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,18 - 2,21 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,24 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145

- 25 N-[(2Z)-5-ciclohex-1-en-1-il-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

- 30 El Ejemplo 130B (150,0 mg, 0,39 mmol), ácido 1-ciclohexenilborónico (Combi-Blocks) (59,2 mg, 0,47 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (584 μL, 1,17 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14,0 mg, 0,02 mmol) en 10 mL de dimetoxietano/H<sub>2</sub>O/etanol (7:3:2) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 17C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 1,55 - 1,63 (m, 6 H), 1,64 - 1,79 (m, 6 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 2,22 - 2,30 (m, 4 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 3,25 (s, 3H), 3,69 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,24 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 5,89 (t,  $J=4,1$  Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 146

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida

- 35 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (Dauben, W.G.; Krabbenhoft, H.O. J Am. Chem. Soc. (1976), 98(7), 1992-1993) se transformó en ácido 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico mediante hidrogenación estándar del alqueno, seguida de hidrólisis básica del éster. Una mezcla de ácido 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico y el producto del Ejemplo 46A se trataron como en el Ejemplo 56C, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 1 H) 1,35 (s, 3 H) 1,39 - 1,51 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,58 - 1,72 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,24 (dd,  $J=11,66, 4,91$  Hz, 1 H) 2,83 (ddd,  $J=4,60, 2,15$  Hz, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 3,62 (t,  $J=5,52$  Hz, 2 H) 4,25 (t,  $J=5,52$  Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### Ejemplo 147A

- 45 5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

1,1,1-Trifluorobutan-2-ona (Aldrich) se trató como en el Ejemplo 139A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147B

Bromhidrato de 3-(2-metoxietil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2(3H)-imina

El Ejemplo 147A se trató como en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título MS (E.SI) m/z 241 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 147C5 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 147B y el Ejemplo 56B se trató como en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 - 1,66 (m, 2 H) 1,83 - 1,90 (m, 6 H) 1,96 - 2,03 (m, 2 H) 2,13 - 2,19 (m, 2 H) 2,41 (c, J=3,38 Hz, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,68 (t, J=6,14 Hz, 2 H) 4,04 - 4,09 (m, 1 H) 4,31 (t, J=6,44 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 14815 N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 120C (151 mg, 0,56 mmol) y el producto del Ejemplo 56B (102 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,59 - 1,67 (m, 2 H), 1,83 - 1,93 (m, 6 H), 1,95 - 2,05 (m, 2 H), 2,13 - 2,21 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,74 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,39 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,91 - 7,92 (m, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 14920 N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida

El Ejemplo 120C (151,4 mg, 0,56 mmol) y ácido biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (Alfa) (78,5 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,01 - 1,34 (m, 4 H), 1,37 - 1,53 (m, 2 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 2,21 - 2,29 (m, 1 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,37 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15025 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]3a,6a-dimetilhexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furan-1-carboxamida

El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido 6,7-dimetil-4-oxatriciclo[4.3.0.0<sup>3,7</sup>]nonan-3-carboxílico (Iflab) (110 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 0,74 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 2 H), 1,62 - 1,82 (m, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21 (s, 2 H), 2,22 - 2,28 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,41 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,62 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,63 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,23 (t, J=5,6 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 62,61; H, 7,74; N, 7,69. Observado: C, 62,34; H, 7,80; N, 7,92.

Ejemplo 15135 2-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-2-carboxamida

El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido 2-hidroxi-adamantan-2-carboxílico (MicroChemistry Ltd.) (110 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,58 - 1,76 (m, 8 H), 2,17 (s, 3 H), 2,19 - 2,21 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,23 - 2,29 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,63 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,63 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 1522-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-2-carboxamida

El Ejemplo 15A (150 mg, 0,59 mmol) y ácido 2-hidroxiadamantan-2-carboxílico (MicroChemistry Ltd.) (116 mg, 0,59 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,57 - 1,76 (m, 8 H), 2,15 - 2,20 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,24 - 2,30 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,65 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 153N-[(2Z)-3-butyl-5-cloro-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamidaEjemplo 153A

[5-Cloro-3H-tiazol-(2Z)-iliden]-amida de ácido 3-hidroxi-adamantan-1-carboxílico

5 A una suspensión de clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (Aldrich) (1,00 g, 5,84 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (1,12 g, 5,84 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,79 g, 5,84 mmol), trietilamina (2,04 mL, 14,6 mmol), y ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros) (1,15 g, 5,84 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso 1 M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) usando un gradiente del 0% al 100% de acetato de etilo: hexano, proporcionó el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 313 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 153B10 *N*-[(2Z)-3-butyl-5-cloro-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

15 El Ejemplo 153A (312,8 mg, 1,0 mmol), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 49,8 mg, 1,3 mmol) y 1-bromobutano (118,1 µL, 1,1 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 66B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 20-30% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 0,91 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 6 H), 1,67- 1,78 (m, 8 H), 2,11 - 2,20 (m, 2 H), 4,13 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 369 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15420 *N*-[(2Z)-5-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

25 El Ejemplo 153A (313 mg, 1,0 mmol), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 50 mg, 1,3 mmol) y 4-bromometiltetrahidropiran (Combi-Blocks) (197 mg, 1,1 mmol) se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 66B. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-50% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H), 1,48 - 1,60 (m, 6 H), 1,66 - 1,74 (m, 6 H), 2,04 - 2,22 (m, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 4,05 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 411 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 155(1R,2S,4R)-*N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida

30 El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido (+)-alcanforcarboxílico (Pfaltz-Bauer) (110 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 0,80 - 0,83 (m, 6 H), 0,94 - 0,97 (m, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,34 (t, *J*=4,1 Hz, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,38 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 3,58 (t, *J*=3,4 Hz, 2 H), 4,18 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 365 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15635 *N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

40 El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido 4,7,7-trimetil-3-oxobicyclo[2,2,1]heptan-1-carboxílico (Matrix) (110 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 0,75 (s, 3 H), 0,83 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,26 - 1,37 (m, 1 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 1 H), 2,07 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,87 (dd, *J*=18,5, 3,2 Hz, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,63 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,25 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 365 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 157(1S,4R)-*N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

45 El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido (S)-(+)-cetopínico (Aldrich) (102 mg, 0,56 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 0,97 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,05 (t, *J*=4,4 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,31 - 2,46 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,60 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,19 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15850 (1R,3R,4R)-*N*-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-5-oxotriciclo[2.2.1.0<sup>3,7</sup>]heptan-3-carboxamida

El Ejemplo 46A (150 mg, 0,56 mmol) y ácido *anti*-3-oxotriciclo[2.2.1.0<sup>3,7</sup>] (Aldrich) (85,2 mg, 0,56 mmol) se trataron



como se describe en el Ejemplo 134 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 1,43 - 1,48 (m, 1 H), 1,66 - 1,72 (m, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 2,09 (s a, 1 H), 2,08 - 2,11 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,22 - 2,28 (m, 1 H), 2,40 - 2,45 (m, 1 H), 3,02 - 3,04 (m, *J*=1,4 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,63 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,25 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 321 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 159

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[2.2.1]heptan-7-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 46A (267 mg, 1,00 mmol), ácido biciclo[2.2.1]heptan-7-carboxílico (preparado por el método de Schultz, et al. J. Org. Chem. 1998, 63, 9462-9469: 168 mg, 1,20 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (Alltech, 385 mg, 1,20 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se preparó. Se añadió trietilamina (Aldrich), 669 μL, 486 mg, 4,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los componentes volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice: 35% de acetato de etilo/65% de hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 1,13-1,21 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (s a, 2H), 2,47 (s a, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 309 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 160

##### N-[(2Z)-5-metil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### Ejemplo 160A

##### 4-metibencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo

A una solución de alcohol (R)-tetrahidrofurfurílico (Lancaster, 1,0 g, 9,8 mmol) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 5 mL de piridina se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (2,8 g, 15 mmol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con 10 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 257 (M+H)<sup>+</sup>, 274 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 160B

##### (R)-5-metil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 160A (1,5 g, 5,9 mmol), 2-amino-5-metiltiazol (0,68 g, 5,9 mmol) y yoduro de tetrabutilammonio (1,1 g, 3,0 mmol) en 3 mL de N,N-dimetilformamida se calentó a 85°C y se agitó durante 48 horas. La mezcla se diluyó con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con 10 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el compuesto del título.

#### Ejemplo 160C

##### Cloruro de 2-oxaadamantan-1-carbonilo

Una solución del Ejemplo 56B (0,1 g, 0,55 mmol) en 5 mL de cloruro de tionilo se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 5 mL de tolueno y se concentró a presión reducida tres veces para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin una purificación o caracterización adicional.

#### Ejemplo 160D

##### N-[(2Z)-5-metil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 160B (0,11g, 0,55 mmol), trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmol) y el Ejemplo 160C (0,55 mmol) se trataron como se describe en el Ejemplo 123C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,60 - 1,77 (m, 3 H), 1,81 - 2,07 (m, 9 H), 2,08 - 2,22 (m, 4 H), 2,29 (d, *J*=1,4 Hz, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 4,15 - 4,36 (m, 4 H), 7,05 (c, *J*=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 363 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 62,34; H, 7,27; N, 7,65. Observado: C, 62,25; H, 7,32; N, 7,67.

#### Ejemplo 161

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 161A

##### 3-(ciclobutilmetil)-5-metiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (1,0 g, 8,8 mmol) y (bromometil)ciclobutano (0,98 mL, 8,8 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 161B

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,22 g, 1,1 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,21 g, 1,3 mmol) en 10 mL de acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió el Ejemplo 161A (0,2 g, 1,1 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida y la mezcla se calentó a 75°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con 5 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y 10 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 5 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 5% de metanol en acetato de etil) proporcionó los compuestos del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,61 - 1,67 (m, 2 H), 1,71 (d, J=3,1 Hz, 4 H), 1,81 - 1,95 (m, 9 H), 1,96 - 2,09 (m, 3 H), 2,21 - 2,26 (m, J=3,4 Hz, 2 H), 2,27 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 2,74 - 2,92 (m, 1 H), 4,21 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 6,97 - 7,01 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,63; H, 7,83; N, 7,77. Observado: C, 66,60; H, 8,44; N, 7,72.

#### Ejemplo 162

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 161A (0,20 g, 1,1 mmol), trietilamina (0,46 mL, 3,3 mmol) y el Ejemplo 160C (1,1 mmol) se trataron como se describe en el ejemplo 123C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 2 H), 1,80-2,10 (m, 12 H), 2,11 - 2,22 (m, 4 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 2,73 - 2,91 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 4,22 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 7,01 (c, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 65,86; H, 7,56; N, 8,08. Observado: C, 65,89; H, 7,70; N, 8,05.

#### 25 Ejemplo 163

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 163A

##### 3-(ciclobutilmetil)-4,5-dimetiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-4,5-dimetiltiazol (1,0 g, 7,8 mmol) y (bromometil)ciclobutano (0,88 mL, 7,8 mmol) se calentaron a 85°C y se agitaron durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:1,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 197 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 163B

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 163A (0,20 g, 1,0 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,20 g, 1,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,2 g, 1,2 mmol) en 10 mL de acetato de etilo y 5 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,64 (t, J=2,9 Hz, 2 H), 1,71 (d, J=3,1 Hz, 4 H), 1,82 - 2,08 (m, 12 H), 2,19 - 2,28 (m, 8 H), 2,73 - 2,84 (m, 1 H), 4,30 (d, J=7,1 Hz, 2 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,34; H, 8,07; N, 7,48. Observado: C, 67,12; H, 7,87; N, 7,40.

#### Ejemplo 164

##### N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 164A

##### 3-(ciclobutilmetil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-aminotiazol (1,0 g, 10 mmol) y (bromometil)ciclobutano (1,1 mL, 10 mmol), se calentó a 85°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 169 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 164B

N-[(2Z)-3-(ciclobutilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

5 El Ejemplo 164A (0,20 g, 1,2 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,23 g, 1,2 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,23 g, 1,4 mmol) en 7 mL de acetato de etilo y 5 mL de N,N-dimetilformamida, se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,61 - 1,67 (m, 2 H), 1,72 (d, J=3,1 Hz, 4 H), 1,78 - 2,10 (m, 12 H), 2,21 - 2,29 (m, 2 H), 2,80 - 2,93 (m, 1 H), 4,28 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=4,7 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 65,86; H, 7,56; N, 8,08. Observado: C, 66,00; H, 7,61; N, 8,07.

Ejemplo 1653-hidroxi-N-[(2Z)-5-metil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

10 El Ejemplo 160B (0,23 g, 1,2 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,23 g, 1,2 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,23 g, 1,4 mmol) en 10 mL de acetato de etilo y 5 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,66 - 1,73 (m, 5 H), 1,80 - 1,93 (m, 8 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 2,21 - 2,25 (m, 2 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 - 3,90 (m, 1 H), 4,16-4,35 (m, 3 H), 7,01 - 7,04 (m, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 62,31; H, 7,58; N, 7,27. Observado: C, 62,29; H, 7,81; N, 7,17.

Ejemplo 166N-[(2Z)-3-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamidaEjemplo 166A3-((1,4-dioxan-2-il)metil)-5-metiltiazol-2(3H)-imina

20 Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (0,77 g, 8,8 mmol) y 2-yodo-metil-1,4-dioxano (Synchem-OHG, 1,5 g, 6,7 mmol), se calentó a 85°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 166BN-[(2Z)-3-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

30 El Ejemplo 166A (0,2 g, 0,93 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,18 g, 0,93 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,18 g, 1,1 mmol) en 7 mL de acetato de etilo y 7 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,61 - 1,79 (m, 7 H), 1,81 - 1,91 (m, 6 H), 2,21 - 2,26 (m, 2 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,55 (dd, J=11,9, 3,1 Hz, 1 H), 3,60 - 3,70 (m, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 2 H), 3,91 - 4,41 (m, 1 H), 4,19 - 4,23 (m, 2 H), 6,98 (c, J=1,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O: C, 60,92; H, 7,21; N, 7,10 Observado: C, 60,69; H, 7,16; N, 7,03.

Ejemplo 167N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(cis)-(3-metoxiciclobutil)metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamidaEjemplo 167AÉter metílico de cis-3-benciloximetilciclobutanol

40 A una solución de cis-3-benciloximetilciclobutanol (Albany Molecular Research Institute, 1,0 g, 5,2 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano a 0°C se añadió NaH (0,62 g, 15,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se añadió yodometano (0,49 mL, 7,8 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Algo del material de partida permaneció a través de TLC por lo que se agregaron NaH adicional (0,21, 5,2 mmol) y yodometano (0,32 mL, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se inactivó con 10 mL de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con 10 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 X 5 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 75% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó los compuestos del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 167B(cis-3-metoxiciclobutil)metanol

50 Una solución del Ejemplo 167A (1,05 g, 5,2 mmol) en 10 mL de etanol se desgasificó y el matraz se llenó con N<sub>2</sub>. Esto se repitió dos veces más. Se añadió Pd/C (0,1 g, 10% en peso) y la mezcla se desgasificó de nuevo y se llenó con N<sub>2</sub>. Esto se repitió dos veces más, después el matraz se colocó bajo 1 atmósfera de H<sub>2</sub> y se dejó agitar a tempe-

ratura ambiente durante 72 horas. La mezcla se desgasificó y el matraz se llenó con N<sub>2</sub>, después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, 25% de hexanos en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 134 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 167C

##### 5 4-metilbencenosulfonato de (cis-3-metoxiciclobutil)metilo

El Ejemplo 167B (0,49 g, 4,2 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,80 g, 4,2 mmol) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 5 mL de piridina se trataron como en el Ejemplo 160A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 288 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 167D

##### 10 5-terc-butil-3-((cis-3-metoxiciclobutil)metil)tiazol-2(3H)-imina

El Ejemplo 136A (0,25 g, 1,6 mmol), el Ejemplo 167C (0,44 g, 1,6 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,30 g, 0,81 mmol) en 0,5 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 160B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 266 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 167E

##### 15 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-[(cis)-(3-metoxiciclobutil)metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 167D (0,14 g, 0,55 mmol), trietilamina (0.2.3 mL, 1,6 mmol) y el Ejemplo 160C (0,55 mmol) se trataron como se describe en el ejemplo 123C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 1,88 - 2,06 (m, 6 H), 2,12 - 2,24 (m, 4 H), 2,26 - 2,41 (m, 3 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 4,17 - 4,21 (m, 1 H), 4,2.3 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O·0,3C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>: C, 66,21; H, 8,69; N, 6,23, Observado: C, 66,53; H, 8,87; N, 5,85.

#### Ejemplo 168

##### 3-cloro-N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### 25 Ejemplo 168A

##### Cloruro de 3-cloroadamantan-1-carbonilo

Una solución de ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (0,20 g, 1,0 mmol) en 8 mL de cloruro de tionilo se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 5 mL de tolueno y se concentró a presión reducida tres veces para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin una purificación o caracterización adicional

#### Ejemplo 168B

##### 3-cloro-N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 123A (0,20 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmol) y el Ejemplo 168A (10 mmol) se trataron como se describe en El ejemplo 123C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,62 - 1,76 (m, 3 H), 1,82 - 1,96 (m, 6 H), 1,99 - 2,17 (m, 5 H), 2,21 - 2,30 (m, 4 H), 2,29 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 3 H), 7,04 (c, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI[NH<sub>3</sub>]) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>, Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 60,27; H, 6,93; N, 7,03. Observado: C, 60,23; H, 6,80; N, 6,71

#### Ejemplo 169

##### 3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

##### 40 Ejemplo 169A

##### 3-(2-metoxietil)-5-metiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (10 g, 88 mmol) y éter 2-bromoetilmetílico (9,1 mL, 96 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 173 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 169B

3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 169A (0,17 g, 1,0 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,20 g, 1,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,20 g, 1,2 mmol) en 15 mL de acetato de etilo y 1 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,61 - 1,65 (m, 2 H), 1,70 (d, J=3,1 Hz, 4 H), 1,77 - 1,85 (m, 4 H), 1,87 (s, 2 H), 2,20 - 2,25 (m, 2 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,72 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,33 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 6,99 (c, J=1,2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 61,06; H, 7,52; N, 7,91. Observado: C, 61,01; H, 7,37; N, 7,80.

Ejemplo 1703-hidroxi-N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 123A (0,2 g, 1,0 mmol), ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico (Acros, 0,20 g, 1,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,20 g, 1,2 mmol) en 10 mL de acetato de etilo y 1 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,63 (t, J=2,7 Hz, 2 H), 1,66 - 1,75 (m, 5 H), 1,79 - 1,93 (m, 8 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 2,21 - 2,25 (m, 2 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 4,16 - 4,34 (m, 3 H), 7,02 (c, J=1,2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,80; H, 7,50; N, 7,44. Observado: C, 63,56; H, 7,56; N, 7,43.

Ejemplo 171N-[(2Z)-3-butyl-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 125A (0,10 g, 0,59 mmol), el Ejemplo 160C (0,11 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,11 g, 0,71 mmol) en 10 mL de acetato de etilo y 2 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 161B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,92 - 1,02 (m, 3 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,67 - 1,85 (m, 4 H), 1,88 - 2,07 (m, 6 H), 2,10 - 2,22 (m, 4 H), 2,29 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 4,19 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,17 - 4,20 (m, 1 H), 7,03 (c, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup> Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 63,95; H, 7,87; N, 8,29. Observado: C, 64,07; H, 7,74; N, 8,40.

Ejemplo 172N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 124A (0,10 g, 0,47 mmol), trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmol) y el Ejemplo 160C (0,47 mmol) en 5 mL de tetrahydrofurano se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,17 - 1,34 (m, 1 H), 1,45 - 1,59 (m, 3H), 1,61 - 1,77 (m, 3H), 1,82 - 2,05 (m, 7 H), 2,09 - 2,22 (m, 4 H), 2,28 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 3,88 - 3,99 (m, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 4,15 - 4,21 (m, 1 H), 4,25 - 4,35 (m, 1 H), 7,00 (c, J=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,80; H, 7,50; N, 7,44. Observado: C, 63,12; H, 7,37; N, 7,16.

Ejemplo 173N-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamidaEjemplo 173A4-Metilbencenosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo

Tetrahydro-2H-piran-4-ilmetanol (Combi-Blocks, 2,0 g, 17 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (3,5 g, 18 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10 mL de piridina se trataron como en el Ejemplo 160A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 288 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo 173B5-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)tiazol-2(3H)-imina

El Ejemplo 173A (1,9 g, 7,0 mmol), 2-amino-5-metiltiazol (0,80 g, 7,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,3 g, 3,5 mmol) en 3 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como en el Ejemplo 160B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 173CN-[(2Z)-5-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 173B (0,15 g, 0,71 mmol), trietilamina (0,3 mL, 2,1 mmol) y el Ejemplo 160C (0,71 mmol) en 15 mL de tetrahydrofurano y 2 mL de N,N-dimetilformamida se trataron como se describe en el Ejemplo 122C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,31 - 1,56 (m, 4 H), 1,72 (dd, J=13,7, 1,5 Hz, 2 H), 1,87 - 2,08 (m, 6 H), 2,10 - 2,24 (m, 5 H), 2,29 (d, J=1,4 Hz, 3 H), 3,37 (dt, J=11,5, 2,4 Hz, 2 H), 3,93 (ddd, J=11,6, 4,2, 2,2

H<sub>z</sub>, 2 H), 4,10 (d, *J*=7,5 Hz, 2 H), 4,15 - 4,20 (m, 1 H), 7,04 (c, *J*=1,4 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 377 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,80; H, 7,50; N, 7,44 Observado: C, 63,43; H, 7,38; N, 7,33.

#### Ejemplo 174

N-[(2Z)-3-(3-metoxipropil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### 5 Ejemplo 174A

3-(3-metoxipropil)-5-metiltiazol-2(3H)-imina

Una mezcla de 2-amino-5-metiltiazol (0,87 g, 7,6 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (Matrix, 1,3 g, 8,5 mmol) se calentó a 85°C, y se agitó durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar los compuestos del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 187 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 174B

N-[(2Z)-3-(3-metoxipropil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 174A (0,11 g, 0,60 mmol), trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol) y el Ejemplo 160C (0,60 mmol) en 12 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de N,N-dimetilformamida, se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,87 - 2,11 (m, 8 H), 2,11 - 2,22 (m, 4 H), 2,29 (d, *J*=1,4 Hz, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,38 (t, *J*=5,9 Hz, 2 H), 4,16 - 4,20 (m, 1 H), 4,25 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,00 (c, *J*=1,1 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,69; H, 7,48; N, 7,99. Observado: C, 61,46; H, 7,24; N, 7,91.

#### Ejemplo 175

20 N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

#### Ejemplo 175A

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

Una mezcla del Ejemplo 136A (0,6 g, 3,8 mmol) y 1-bromobutano (0,45 mL, 4,2 mmol) se calentó a 85°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de metanol en acetato de etilo, después 9:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol: NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar los compuestos del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 213 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 175B

N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

El Ejemplo 175A (0,21 g, 1,0 mmol), trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol) y el Ejemplo 160C (1,0 mmol) en 12 mL de tetrahidrofurano se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,4,3 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,66 - 1,85 (m, 4 H), 1,89 - 2,06 (m, 7 H), 2,09 - 2,28 (m, 4 H), 4,19 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 376 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,98; H, 8,57; N, 7,44. Observado: C, 66,76; H, 8,64; N, 7,37.

#### Ejemplo 176

35 (1R,4S)-4,7,7-trimetil-N-[(2Z)-5-metil-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

El Ejemplo 160B y ácido (1R)-(+)-canfánico (Aldrich) se trataron como en el ejemplo 2B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 379 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 177

40 (1R,4S)-N-[(2Z)-3-butyl-5-metil-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

El Ejemplo 125A y ácido (1R)-(+)-canfánico (Aldrich) se trataron como en el ejemplo 2B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 178

N-[(2Z)-4-etil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H-iliden)]adamantan-1-carboxamida

#### 45 Ejemplo 178A

4-Etiltiazol-2-amina

Una mezcla de 1-bromo-butan-2-ona y tiourea (0,25 g, 3,3 mmol) en etanol se trató como en el Ejemplo 71A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 129 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 178B5 Bromhidrato de 4-etil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-imina

El Ejemplo 178A y 1-bromo-2-metoxi etano se trataron como en el Ejemplo 2A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 187 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 178CN-[(2Z)-4-etil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

10 El Ejemplo 178B y ácido adamantan-1-carboxílico se trataron como en el Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,29 (t, J=7,48 Hz, 3 H), 1,69 - 1,77 (m, 6 H), 1,96 (d, J=2,44 Hz, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,34 Hz, 2 H), 4,28 (t, J=5,34 Hz, 2 H), 6,15 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 65,48; H, 8,10; N, 8,04. Observado: C, 65,40; H, 7,98; N, 7,90.

15 Ejemplo 179N-[(2Z)-4-ciclopropil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 179A4-ciclopropiltiazol-2-amina

20 Una mezcla de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (0,50 g, 3,0 mmol, Waterstone Technology) y tiourea (0,23 g, 3,1 mmol) se trataron como en el Ejemplo 71A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 141 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 179B(4-ciclopropiltiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 179A y ácido adamantan-1-carboxílico se trataron como se describe en el Ejemplo 17A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 179cN-[(2Z)-4-ciclopropil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 Una mezcla del Ejemplo 179B y 1-bromo-2-metoxi etano se trataron como en el Ejemplo 17B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0,63 - 0,72 (m, 2 H), 0,89 - (7,99 (m, 2 H), 1,56 (s, 1 H), 1,74 (s, 6 H), 1,89 - 1,98 (m, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,78 (t, J=5,49 Hz, 2 H), 4,48 (t, J=5,49 Hz, 2 H), 6,08 (s, 21 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup> Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 66,63; H, 7,83; N, 7,77 Observado: C, 66,08; H, 7,81; N, 7,58.

Ejemplo 181N-[(2Z)-4-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

35 Una mezcla del Ejemplo 14B (57 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona (36 mg, 0,027 mL, 0,20 mmol, Aldrich) se trató según el método descrito en el Ejemplo 14C. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 30-45% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,37 (s, 9 H), 1,56 - 1,63 (m, 4 H), 1,69 - 1,79 (m, 4 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,24 - 2,30 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,75 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 4,40 (t, J=6,95 Hz, 2 H), 6,57 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>

40 Ejemplo 182N-[(2Z)-5-ciclohexil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamidaEjemplo 182A2-ciclohexilacetaldéhid

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-ciclohexiletanol de acuerdo con el procedimiento tal y como se describe en Tetrahedron Letters (1995), 36(17), 3019-22. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, chloroform-d) δ ppm 0,87 - 1,08 (m, 2 H), 1

13 - 1,41 (m, 3 H), 1,61 - 1,80 (m, 5 H), 1,81 - 1,99 (m, 1 H), 2,29 (dd,  $J=6,8, 2,4$  Hz, 2 H), 9,76 (t,  $J=2,4$  Hz, 1 H)

Ejemplo 182B

5-ciclohexiltiazol-2-amina

5 El Ejemplo 182A, pirrolidina, ácido p-toluensulfónico monohidrato, azufre y cianamida se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 136A para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 182C

Bromhidrato de 5-ciclohexil-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 182B y éter 2-bromoetil metílico comercialmente disponible (Aldrich) se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 241 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 182D

N-[(2Z)-5-ciclohexil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-carboxamida

15 El Ejemplo 56B y el Ejemplo 182C se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 - 1,32 (m, 1 H), 1,31 - 1,46 (m, 3 H), 1,5 - 1,88 (m, 8 H), 1,87 - 2,15 (m, 10 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,49 - 2,72 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,64 - 3,77 (m,  $J=4,4$  Hz, 2 H), 4,13 - 4,44 (m, 2 H), 5,34 (none, 1 H), 6,59 - 6,82 (m,  $J=7,1$  Hz, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 183

N-[(2Z)-5-ciano-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 183A

2-aminotiazol-5-carbonitrilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de bromoaldehído en tres etapas tal y como se describe en el documento de Patente de EE.UU. 4.324.899. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 8,13 (s, 2 H)

Ejemplo 183B

(5-ciano-1,3-tiazol-2-il)-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

25 El Ejemplo 183A y cloruro de adamantan-1-carbonilo comercialmente disponible se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 - 1,75 (m, 6 H), 1,91 - 1,97 (m, 6 H), 1,9 - 2,12 (m, 3 H), 8,38 (s, 1 H), 12,60 (s, 1 H).

Ejemplo 183C

N-[(2Z)-5-ciano-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 A una solución del Ejemplo 183B (240 mg, 0,84 mmol) en N,N-dimetilformamida/tetrahidrofurano (1:4,10 mL) se añadió una solución de terc-butóxido potásico (Aldrich), 133 mg, 1,2 mmol) y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich, 104 µL, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix<sup>®</sup> Intelliflash280<sup>®</sup> (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,59 - 1,77 (m, 6 H), 1,84 - 1,91 (m, 6 H), 1,95 - 2,04 (m, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,71 (t,  $J=5,3$  Hz, 2 H), 4,36 (t,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 346 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 62,58; H, 6,71; N, 12,16. Observado: C, 62,15; H, 6,89; N, 11,95

Ejemplo 184

40 N-[(2Z)-5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 184A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

45 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,6 g, 69 mmol) en éter dietílico (160 mL) se añadió lentamente una solución de 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo disponible comercialmente (Matrix, 11,0 g, 57 mmol) en éter dietílico (20 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió en un baño de hielo,



se inactivó con precaución con la adición secuencial de agua (2,6 mL), 15% de NaOH (2,6 mL) y agua (7,8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título

#### Ejemplo 184B

##### 4-metilbencenosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo

- 5 A una solución del Ejemplo 184A (8,5 g, 57 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió (Aldrich, 25 mL, 180 mmol) y cloruro de tosilo (Aldrich, 11,4 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub> 0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, chloroform-d) δ ppm 1,17 - 1,42 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 1,70 - 1,91 (m, 4 H), 1,93 - 2,18 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,86 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 2 H).

#### Ejemplo 184C

##### 2-(4,4-difluorociclohexil)acetonitrilo

- 15 A una solución del Ejemplo 184B (4,5 g, 15 mmol) en dimetilsulfóxido (100 mL) se añadió cianuro de sodio (Aldrich, 2,2 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub> 50% de pentano en éter) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 177 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 184D

##### 2-(4,4-difluorociclohexil)acetaldehído

- 25 A una solución del Ejemplo 184C (3,8 g, 24 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,6 M en ciclohexano, 22,5 mL, 36 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido tartárico 1 M (40 mL), se agitó durante 1 hora y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 162 (M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 184E

##### 5-(4,4-difluorociclohexil)-2,3-dihidrotiazol-2-amina

- 30 El Ejemplo 184D, pirrolidona, ácido p-toluensulfónico monohidrato, azufre y cianamida se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 136A para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 184F

##### Bromhidrato de 5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)-imina

- 35 Una mezcla del Ejemplo 184E y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich) se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 277 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 184G

##### N-[(2Z)-5-(4,4-difluorociclohexil)-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 40 El Ejemplo 184F y cloruro de adamantan-1-carbonilo se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 - 1,77 (m, 8 H), 1,75 - 1,92 (m, 6 H), 1,91 - 2,16 (m, 9 H), 2,69 - 2,94 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,69 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,25 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>; Anal Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 62,99; H, 7,35; N, 6,39. Observado: C, 62,98; H, 7,36; N, 6,21.

#### Ejemplo 185

##### N-[(2Z)-5-metoxi-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 185A

##### 5-metoxitiazol-2-amina

La sal de HBr de 5-bromotiazol-2-amina disponible comercialmente (Aldrich, 5,0 g, 19 mmol) se convirtió en su base

libre. A una solución de 5-bromotiazol-2-amina, en metanol (100 mL) se añadió metóxido de sodio (0,5 M en metanol, 36 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 14 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 131 (M+H)<sup>+</sup>

5 Ejemplo 185B

Bromhidrato de 5-metoxi-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)-imina

Una mezcla del Ejemplo 185A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich), se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 185C

10 N-[(2Z)-5-metoxi-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 185B y cloruro de adamantan-1-carbonilo se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,75 (m, 6 H), 1,78 - 1,91 (m, 6 H), 1,93 - 2,05 (m, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,70 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,23 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 6,90 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,69; H, 7,48; N, 7,99. Observado: C, 61,63; H, 7,60; N, 7,99.

Ejemplo 186

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 186A

20 2-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metiltiazol-2-amina disponible comercialmente (Aldrich) y trihidrato de hexafluoroacetona (Aldrich) de acuerdo con el procedimiento descrito en European Journal of Organic Chemistry, (21), 4286-4291; 2003. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 186B

25 Bromhidrato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-2-imino-3-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-5-il)propan-2-ol

Una mezcla del Ejemplo 186A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich), se trató usando el método descrito en el Ejemplo 46A para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 186C

30 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 186B y cloruro de adamantan-1-carbonilo comercialmente disponible se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 1A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz), dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,53 - 1,79 (m, 6 H), 1,82 - 1,91 (m, 6 H), 1,95 - 2,06 (m, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,71 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,37 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 49,38; H, 4,97; N, 5,76 Observado: C, 49,42; H, 4,76; N, 5,87.

Ejemplo 187

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

Ejemplo 187A

N-(5-terc-butiltiazol-2-il)-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

40 El Ejemplo 136A y ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 187B

N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(2-metoxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

45 El Ejemplo 187A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27

(s, 9 H), 1,46 - 1,59 (m, 6 H), 1,69 (s, 6 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,69 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,24 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,25; H, 8,22; N, 7,14. Observado: C, 64,50; H, 8,39; N, 6,93.

#### Ejemplo 188

5 N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 188A

#### 4-Metilbencenosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo

(Tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol disponible comercialmente (Maybridge), cloruro de tosilo y trietilamina se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 184B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,05 - 1,25 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,73 - 1,94 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 2 H), 3,71 - 3,84 (m, 2 H), 3,88 (d,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 7,48 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,79 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H).

#### Ejemplo 188B

#### N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

15 El Ejemplo 187A y el Ejemplo 188A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,27 (s, 9 H), 1,30 - 1,59 (m, 8 H), 1,65 - 1,73 (m, 6 H), 2,06 - 2,22 (m, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 4 H), 3,76 - 3,89 (m, 2 H), 4,00 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  433 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 66,63; H, 8,39; N, 6,48. Observado: C, 66,19; H, 8,55; N, 6,38.

#### Ejemplo 189

20 N-[(2Z)-3-butyl-5-terc-butyl-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 187A y 1-bromobutano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,92 (t,  $J=7,3$  Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 11 H), 1,47 - 1,60 (m, 6 H), 1,63 - 1,79 (m, 8 H), 2,05 - 2,20 (m, 2 H), 4,08 (t,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,65; H, 8,77; N, 7,17. Observado: C, 67,62; H, 9,07; N, 7,13.

#### Ejemplo 190

#### N-[(2Z)-5-terc-butil-3-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

30 El Ejemplo 187A y bromuro de tetrahydrofurfurilo disponible comercialmente (Maybridge) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,27 (s, 9 H), 1,45 - 1,53 (m, 2 H), 1,52 - 1,59 (m,  $J=2,7$  Hz, 4 H), 1,58 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,72 (m, 6 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H), 1,84 - 1,95 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,99; H, 8,19; N, 6,69. Observado: C, 65,71; H, 8,18; N, 6,54.

#### Ejemplo 191

35 3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 191A

#### N-(3-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

40 Una mezcla de 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina (Aldrich) y ácido 3-hidroxiadamantan-1-carboxílico se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  33,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 191B

#### 3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 El Ejemplo 191A y éter 2-bromoetil metílico (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,44 - 1,60 (m, 6 H), 1,66 - 1,71 (m, 6 H), 1,71 - 1,84 (m, 4 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,18 (t,  $J=5,4$  Hz, 2 H), 4,39 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,58; H, 7,74; N, 7,17. Observado: C, 64,29; H, 8,00; N, 6,99.

Ejemplo 1923-hidroxi-N-[(2Z)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 El Ejemplo 191A y el Ejemplo 188A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 - 1,45 (m, 4 H), 1,47 - 1,59 (m, 6 H), 1,66 - 1,71 (m, 6 H), 1,72 - 1,85 (m, 5 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 2,45 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 3,76 - 3,88 (m, 2 H), 3,97 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 4,39 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 66,94; H, 7,96; N, 6,51 Observado: C, 66,87; H, 8,12; N, 6,35.

Ejemplo 19310 N-[(2Z)-3-butyl-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 191A y 1-bromobutano (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (d, J=14,6 Hz, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 6 H), 1,58 - 1,73 (m, 8 H), 1,72 - 1,86 (m, 4 H), 2,14 (s, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, J=5,3, 5,3 Hz, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 2 H), 4,37 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,00; H, 8,30; N, 7,21. Observado: C, 68,05; H, 8,23; N, 7,20.

Ejemplo 19420 3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 191A y disponible comercialmente bromuro de tetrahidrofurfurilo (Maybridge) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,53 (m, 2 H), 1,53 - 1,59 (m, 4 H), 1,62 - 1,73 (m, 7 H), 1,71 - 2,01 (m, 7 H), 2,04 - 2,26 (m, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,87 - 4,05 (m, 1 H), 4,12 - 4,31 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>0,2</sub>H<sub>2</sub>O: C, 65,75; H, 7,77; N, 6,67. Observado: C, 65,56; H, 7,98; N, 6,51

25 Ejemplo 195(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamidaEjemplo 195A(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-(5-metiltiazol-2-il)biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

30 El Ejemplo 141A y 5-metiltiazol-2-amina disponible comercialmente (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 56C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 195B(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

35 El Ejemplo 195A y éter 2-bromoetil metílico disponible comercialmente (Aldrich) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 183C para proporcionar el compuesto del título, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 - 1,29 (m, 3 H), 1,39 - 1,61 (m, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 1,92 - 2,15 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,66 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 4,23 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,37 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,33; H, 7,74; N, 8,28 Observado: C, 60,02; H, 7,91; N, 8,27.

Ejemplo 19640 (1R,3s,5S,7s)-7-fluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

A una solución del Ejemplo 195B (100 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (95 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó después con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,76 (m, 6 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 3,66 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 4,89 - 5,50 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>

50 Ejemplo 197

(1R,3s,5S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

A una solución de cloruro de oxalilo (0,28 g, 2,2 mmol) en diclorometano (20 mL) a -78°C se añadió lentamente dimetilsulfóxido (0,31 g, 4,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió una solución del Ejemplo 195B (0,68 g, 2 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, a continuación se añadió trietilamina (1,1 mL, 8 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y después se añadió agua (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con 1% de HCl acuoso (5 mL), agua (5 mL), 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub>, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,75 (m, 3 H), 1,76 - 1,97 (m, 3 H), 2,18 - 2,24 (m, 3 H), 2,23 - 2,29 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 3 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,64 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,22 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,69; H, 7,19; N, 8,33. Observado: C, 60,51; H, 7,37; N, 8,33.

Ejemplo 198(1R,3s,5S,7s)-7-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxamida

A una solución de metil litio (Aldrich, 1,6 M en éter dietílico, 0,47 mL, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78°C, se añadió lentamente una solución del Ejemplo 197 (0,10 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Analogix® Intelliflash280® (SiO<sub>2</sub>, 0-5% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 - 1,66 (m, 4 H), 1,69 (s, 3 H), 1,73 - 1,95 (m, 4 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 2,22 - 2,29 (m, 4 H), 2,31 - 2,47 (m, 1 H), 2,59 - 2,83 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,68 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,16 - 4,36 (m, 2 H), 5,48 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 335 (M-OH)<sup>+</sup>

Ejemplo 199N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 24 (1,3 g, 3,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) a -78°C se trató con una solución 1 M de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 mL/minuto, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 - 1,90 (m, 6 H) 1,96 - 2,03 (m, 3 H) 3,80 (c, J=5,52 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,97 (t, J=5,22 Hz, 1 H) 7,20 (td, J=8,90, 2,76, 0,92 Hz, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,66 (td, J=8,59, 6,14 Hz, 1 H) 7,84 7,85 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 200N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamidaEjemplo 200AN-[(2Z)-5-bromo-3-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil]-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El Ejemplo 131A y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo se trataron utilizando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 200B[5-(2,4-difluoro-fenil)-3-(2-trimetil-etoximetil)-3H-tiazol-(2Z)-iliden]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico

El Ejemplo 200A y ácido 2,4-difluorofenilborónico se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 505 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 200CN-[5-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]adamantan-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo 200B en ácido trifluoroacético se calentó a 50°C durante 3 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 200D

##### N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

5 El Ejemplo 200C y 2-(bromometil)tetrahydrofurano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,63 - 1,75 (m, 7 H) 1,80 - 1,85 (m, 2 H) 1,85 - 1,89 (m, 6 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 1,98 - 2,03 (m, 3 H) 3,66 (c, J=14,95, 7,02 Hz, 1 H) 3,79 (c, J=6,71 Hz, 1 H) 4,22 - 4,34 (m, 3 H) 7,21 (td, J=16,78, 8,24, 2 44 Hz, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,67 (td, J=8,85, 6,41 Hz, 1 H) 7,86 - 7,87 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 201

##### 10 N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilmetil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 200C (1,20 mg, 0,32 mmol), 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (62 mg, 0,35 mmol) e hidru-  
ro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (16 mg, 0 38 mmol) en tetrahydrofurano/N,N-dimetilformamida (2:1) (1 mL)  
se calentó a 150°C en un microondas (Emrys Personal Chemistry) durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con  
15 agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación  
por cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm  
de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15  
minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  
20 δ ppm 1,17 - 1,30 (m, 1 H) 1,40 - 1,51 (m, 3 H) 1,60 (d, J=13,50 Hz, 1 H) 1,64 - 1,76 (m, 7 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H)  
1,85 - 1,89 (m, 6 H) 1,96 - 2,03 (m, 3 H) 3,74 - 3,83 (m, 1 H) 3,88 (d, J=11,66 Hz, 1 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 7,20 (td,  
J=7,98, 2,76, 2,15 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,66 (td, J=6,14 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 202

##### N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

25 El Ejemplo 200C y yodoetano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 201 para proporcionar el com-  
puesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,64 - 1,76 (m, 6 H) 1,85 -  
1,91 (m, 6 H) 1,96 - 2,04 (m, 3 H) 4,23 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 7 21 (td, J=8,29, 3,07, 1,84 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H)  
7,68 (td, J=8,90, 6,44 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 203

##### N-[(2Z)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 El Ejemplo 200C y yodometano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 201 para proporcionar el com-  
puesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 - 1,77 (m, 6 H) 1,86 - 1,92 (m, 6 H) 2,00 (s a, 3  
H) 3,72 (s, 3 H) 7,21 (td, J=7,67, 2,76, 1,84 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,66 (td, J=15,04, 6,44 Hz, 1 H) 7,89 - 7,93  
(m, 1 H); MS (ESI) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 204

##### 3-fluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### 35 Ejemplo 204A

##### [3-(2-Metoxi-etil)-4,5-dimetil-3H-tiazol-(2Z)-iliden]-amida de ácido 3-hidroxi-adamantan-1-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 46A (268 mg, 1,00 mmol), ácido 3-hidroxi-adamantan-1-carboxílico (189 mg, 1,05 mmol),  
hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (570 mg, 1,50 mmol) y trietilamina (417 μL,  
3,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó  
40 con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purifi-  
cación por cromatografía (gel de sílice, 100% de acetato de etil) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z  
365.

#### Ejemplo 204B

##### 3-fluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

45 Una solución del Ejemplo 204A (200 mg, 0,55 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (40 mL) a temperatura ambiente se trató con trifluoru-  
ro de (dietilamino)azufre (177 mg, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después  
de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgá-  
nico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión prepa-  
rativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente  
50 de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto,

proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,56 (d, J=2,44 Hz, 2 H) 1,67 - 1,81 (m, 4 H) 1,81 (t, J=4,88, 3,36 Hz, 3 H) 1,95 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,26 - 2,31 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,65 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 4,25 (t, J=5,49 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 205

#### 5 3-cloro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 3-cloro-adamantan-1-carboxílico y el Ejemplo 15A se trataron como se describe en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,61 (c, J=32,34, 14,04, 12,51 Hz, 2 H) 1,78 (dd, J=13,12, 11,90 Hz, 4 H) 2,01 - 2,12 (m, 4 H) 2,17 - 2,26 (m, 7 H) 3,26 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,49 Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 369(M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 206

#### 3,5-dicloro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 206 A

#### Ácido 3,5-dicloro-adamantan-1-carboxílico

15 A una solución de ácido adamantan-1-carboxílico (2,0 g, 15 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió cloruro de rutenio (100 mg) y H<sub>2</sub>O (2,5 g) seguido de hipoclorito de sodio al 12% (20,6 g, 57,5 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio saturado. El pH se ajustó a un poco menos de 7 con HCl 1 N acuoso, y se extrajo con 2-propanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3). El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 206B

#### 20 3,5-dicloro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 206A y el producto del Ejemplo 15A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 - 1,76 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,18 (s, 3 H) 2,21 - 2,25 (m, 4 H) 2,34 - 2,40 (m, 1 H) 2,42 - 2,45 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,52 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,22 Hz, 2H) 7,18 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 40,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 207

#### 3-fluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

30 El producto del Ejemplo 205 (50 mg, 0,14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter (3:2) (5 mL) se trató con tetrafluoroborato de plata (272 mg, 1,4 mmol) durante 48 horas. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,53 - 1,58 (m, 2 H) 1,64 - 1,79 (m, 4 H) 1,79 - 1,83 (m, 4 H) 1,95 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,25 - 2,32 (s a, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,25 (t, J=4,91 Hz, 2 H) 7,14 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 35,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 208

#### 35 3,5-difluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto de 206B se trató usando el método descrito en el Ejemplo 207 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,76 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,88 (m, 4 H) 2,09 (t, J=3,99 Hz, 4 H) 2,11 - 2,16 (m, 2 H) 2,30 (d, J= 1,23 Hz, 3 H) 2,50 - 2,58 (m, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 3,70 (t, J=5,22, 4,60 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=4,91 Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 209

#### 3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]adamantan-1-carboxamida

#### Ejemplo 209A

#### Clorhidrato de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-amina

45 Una mezcla de 2-clorociclopentanona (5,00 g, 39,5 mmol) y tiourea (3,00 g, 39,5 mmol) se calentó a 80°C durante 3-4 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trituró con etanol y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 141 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 209B

(5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-2-il)-amida de ácido 3-hidroxi-adamantan-1-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 209A (921 mg, 5,19 mmol), ácido 1-3-hidroxi-adamantan-carboxílico (1,22 g, 6,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,0 g, 10,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (846 mg, 10,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (196 mg, 1,04 mmol) en piridina (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 209C3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto de 209B y 1-bromo-2-metoxietano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,50 (s a, 2 H) 1,56 (s a, 4 H) 1,69 (s a, 6 H) 2,14 (s a, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 2 H) 2,68 - 2,84 (m, 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,66 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,17 (t, J=5,22 Hz, 2 H) 4,37 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 210

15 N-[(2Z)-3-butyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]-3-hidroxiadamantan-1-carboxamida

El producto de 209B y 1-bromobutano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 2 H) 1,48 - 1,53 (m, 2 H) 1,53 1,59 (m, 4 H) 1,63 1,75 (m, 8 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,70 - 2,76 (m, 2 H) 2,76 - 2,83 (m, 2 H) 4,04 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 4,37 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 211

3-hidroxi-N-[(2Z)-3-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]adamantan-1-carboxamida

El producto de 209B y 2-(bromometil)tetrahidrofurano se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,48 - 1,53 (m, 2 H) 1,56 (d, J=2,76 Hz, 4 H) 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,67 - 1,72 (m, 6 H) 1,77 - 1,88 (m, 2 H) 1,88 - 1,99 (m, 1 H) 2,15 (t, J=2,45 Hz, 2 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,68 - 2,88 (m, 4 H) 3,63 (dd, J=14,73, 7,06 Hz, 1 H) 3,76 (dd, J=13,20, 7,06 Hz, 1 H) 3,97 (dd, J=13,50, 7,36 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J=13,81, 3,99 Hz, 1 H) 4,19 - 4,27 (m, 1 H) 4,37 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 212

30 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-metilen-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan-1-carboxamida

Ejemplo 212AÁcido 3,5-dihidroxi-adamantan-1-carboxílico

A una mezcla de hidróxido de potasio (130 mg, 2,0 mmol) y permanganato de potasio (350 mg, 2,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 mL) a 50°C se añadió ácido 3-bromo-adamantan-1-carboxílico (512 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 98°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N, después se añadió bisulfito de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con 2-propanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3). El extracto orgánico se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 212B3,5-dihidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

40 Una mezcla del Ejemplo 15A y el Ejemplo 212A se trató usando el método descrito en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 212CN-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-3-metilen-7-oxobicyclo[3.3.1]nonan-1-carboxamida

El Ejemplo 212B (390 mg, 1,06 mmol) en CHCl<sub>3</sub> se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (256 mg, 1,59 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,97 - 2,22 (m, 5 H) 2,24 (d, J=1,53 Hz, 3 H) 2,26 - 2,35 (m, 3 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 2,70 (dd, J=16,57, 1,84 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,22



H<sub>z</sub>, 2 H) 4,27 (t, *J*=5,22 Hz, 2 H) 4,73 (t, *J*=1,84 Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 349 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 213

3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-2-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 5 El Ejemplo 209B y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 - 1,36 (m, 2 H) 1,43 (dd, *J*=12,51, 1,83 Hz, 2 H) 1,49 - 1,53 (m, 2 H) 1,53 - 1,60 (m, 4 H) 1,70 (d, *J*=3,05 Hz, 6 H) 2,12 - 2,17 (m, 3 H) 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,77 (dt, *J*=26,55, 6,71 Hz, 4 H) 3,23 (td, *J*=11,60, 1,83 Hz, 2 H) 3,84 (dd, *J*=11,60, 2,44 Hz, 2 H) 3,94 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H) 4,42 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 417 (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 214

N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4-oxoadamantan-1-carboxamida

- 15 Una mezcla de ácido 4-oxo-adamantan-1-carboxílico (Apin Chemicals) y el Ejemplo 15A se trató usando el método descrito en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,89 (d, *J*=12,21 Hz, 2 H) 1,97 - 2,17 (m, 8 H) 2,22 (d, *J*=1,22 Hz, 3 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 2,47 - 2,53 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=5,19 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J*=5,19 Hz, 2 H) 7,15 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) MS (ESI) *m/z* 349 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 215

3-fluoro-5-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 20 Ácido 3-fluoro-5-hidroxi-adamantan-1-carboxílico (preparado como se describe por Jasys, V.J.; et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 466-473) y el producto del Ejemplo 15A se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 204A para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 - 1,65 (m, 5 H) 1,65 - 1,77 (m, 6 H) 1,85 - 1,90 (m, 2 H) 2,21 (d, *J*=1,53 Hz, 3 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=5,52 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J*=5,22 Hz, 2 H) 7,15 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 369 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 216

4,4-difluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

- 25 El producto del Ejemplo 214 se trató usando el método descrito en el Ejemplo 204B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 - 1,94 (m, 8 H) 1,94 - 2,07 (m, 3 H) 2,18-2,24 (m, 2H) 2,22 (d, *J*=1,36 Hz, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=5,43 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J*=5,09 Hz, 2 H) 7,15 (d, *J*=1,36 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 371 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 217

- 30 N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1-metil-2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-5-carboxamida

- 35 Una solución del Ejemplo 212C (50 mg, 0,14 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se trató con una solución de LiBH<sub>4</sub> 2,0 M (430 ul, 0,86 mmol) en tetrahydrofurano. A esta mezcla se añadió metanol (0,10 mL, 2,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con metanol y HCl 1 N acuoso, después se extrajo con 2-propanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3). El extracto orgánico se secó y se concentró. La purificación por cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título y el compuesto del Ejemplo 218. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,47 - 1,63 (m, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 4 H) 1,81 - 1,92 (m, 3 H) 2,14 - 2,19 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=5,52 Hz, 2 H) 4,01 - 4,07 (m, 1 H) 4,25 (t, *J*=5,22 Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

(1S,3R,5R)3-hidroxi-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-1-carboxamida

- 45 El Ejemplo 217 describe una preparación y cromatografía. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,43 (td, *J*=12,89, 4,41 Hz, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,82 - 1,88 (m, 2 H) 1,91 - 1,99 (m, 1 H) 2,19 (dd, *J*=12,55, 5,76 Hz, 1 H) 2,28 (d, *J*=1,36 Hz, 3 H) 2,34 - 2,40 (m, 2 H) 2,49 - 2,65 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=5,43 Hz, 2 H) 4,34 (t, *J*=5,09 Hz, 2 H) 4,54 - 4,68 (m, 1 H) 4,73 (s a, 2 H) 7,00 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

3,5,7-trifluoro-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]adamantan-1-carboxamida

Ácido 3,5,7-trifluoro-adamantan-1-carboxílico (preparado como se describe por Jasys, V.J.; et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 466-473) y el Ejemplo 15A se trataron utilizando el método descrito en el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,81 - 1,96 (m, 4 H) 2,12 - 2,24 (m, 6 H) 2,27 (d, J=1,36 Hz, 3 H) 2,40 - 2,53 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,42, 4,75 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,09 Hz, 2 H) 6,73 (d, J=1,36 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 220

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-1-oxo-hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

El Ejemplo 15A y ácido 1-oxo-hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico (preparado como se describe en el documento de solicitud de patente europea EP619316(A1)) se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 3B para proporcionar el título compuesto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,75 - 1,83 (m, 2 H) 1,84 - 2,05 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,28 - 2,34 (m, 4 H) 2,59 - 2,64 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,68 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 4,26 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 221

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(1-metilciclopropil)1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

#### Ejemplo 221A

##### Bromhidrato de 5-bromo-3-(2-metoxietil)tiazol-2(3H)-imina

2-Amino-5-bromotiazol (Aldrich) y éter 2-bromoetil metílico se trataron como se describe en el Ejemplo 2A para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 221B

##### [5-Bromo-3-(2-metoxi-etil)-3H-tiazol-(2Z)-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

El producto del Ejemplo 221A y el producto del Ejemplo 14A se trataron como se describe en el Ejemplo 122B para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 221C

##### [5-isopropenil-3-(2-metoxietil)-3H-tiazol-(2Z)-iliden]-amida de ácido hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-carboxílico

El producto del Ejemplo 221B y ácido prop-1-en-2-ilborónico se trataron usando el método descrito en el Ejemplo 131C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 221D

##### N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-5-(1-metilciclopropil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida

Un vial de 20 mL se cargó con 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y dimetoxietano (78 µL, 0,75 mmol). La solución se enfrió a -10°C y se añadió dietilzinc (89 mg, 0,72 mmol). A esta solución se añadió diyodometano (402 mg, 1,5 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la solución transparente resultante se agitó durante 10 minutos a -10°C y luego se añadió una solución del Ejemplo 221C (65 mg, 0,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: acetato de amonio (10 mM) durante 15 minutos con un caudal de 70 ml/minuto, proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (t, J=6,71, 4,58 Hz, 2 H) 0,91 (t, J=5,80, 5,19 Hz, 2 H) 1,41 (s, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 4 H) 1,81 - 1,88 (m, 2 H) 1,90 (dd, J=10,68, 2,75 Hz, 2 H) 2,16 (dd, J=10,37, 0,92 Hz, 2 H) 2,29 - 2,36 (m, 2 H) 2,72 (t, J=6,71 Hz, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,74 (t, J=4,88 Hz, 2 H) 4,41 (t, J=4,88 Hz, 2 H) 6,88 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 222

##### (1R,4S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

#### Ejemplo 222A

##### Ácido (1R)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico

A una solución de ácido (R)-(+)-canfánico (1,019 g, 5,14 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C con atmósfera de

5 N<sub>2</sub> se añadió lentamente una solución 1,0 M de trietilhidridoborato de litio/tetrahidrofurano (25 mL), después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición lenta de H<sub>2</sub>O (0,5 mL). Se añadió HCl 6 N (5 mL) y la reacción se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadió acetonitrilo y se evaporó varias veces hasta que se eliminó el exceso de agua. Se añadió metanol y se evaporó (5x) para eliminar los ésteres de ácido borónico. El residuo blanco se trituró con tolueno y acetonitrilo y se filtró para eliminar un sólido insoluble. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se trató con éter, se filtró a través de un tapón corto de algodón para eliminar los sólidos y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,74 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 1,26-1,35 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,3 (s a, 1H), 3,58 (d, 1H).

#### Ejemplo 222B

##### Ácido (1R)-4,7,7-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico

15 A una solución del Ejemplo 222A (125 mg) y trifetilfosfina (366 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota (0,27 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre NaOH 1 N acuoso (10 mL) y éter (20 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con éter para eliminar los extractos orgánicos no polares, después se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con éter (3x). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,76 (dd, 1H).

#### Ejemplo 222C

##### (1R,4S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-4,7,7-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxamida

25 Una mezcla del Ejemplo 46A (84 mg), el Ejemplo 222B (50 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (38 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (55 mg) y trietilamina (75 µL) en tetrahidrofurano (3 mL), se calentó a 70°C durante 24 horas en un recipiente cerrado con mezclado, después se inactivó en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. El producto bruto se sometió a cromatografía utilizando un aparato Analogix® IT280® con gradiente de elución de 0% a 100% de acetato de etilo/hexano. Después de la cromatografía, el producto se disolvió en éter y se lavó con NaOH 0,2 N para eliminar los subproductos de coelución polares. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,69-3,77 (m, 3H), 4,33 (s a, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 223

35 (1R,6S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-6,9,9-trimetil-2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonan-1-carboxamida

#### Ejemplo 223A

##### Ácido (1R)-6,9,9-trimetil-2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonan-1-carboxílico

40 Una mezcla del Ejemplo 222A (131,6 mg), dimetoximetano (0,575 mL) y de ácido para-toluensulfónico monohidrato (catalítico) en benceno (15 mL) se agitó y se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante la noche. Se añadieron 0,5 mL adicionales de dimetoximetano y se continuó el calentamiento durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm 0,88 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,88-2,05 (m, 3H), 2,7-2,85 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 5,00 (AB c, J = 26,3, 7,9 Hz, 2H).

#### Ejemplo 223B

##### (1R,6S)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]-6,9,9-trimetil-2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonan-1-carboxamida

50 Una mezcla del Ejemplo 223A (55 mg), el Ejemplo 46A (70 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (35 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (51 mg), trietilamina (0,08 mL) en tetrahidrofurano (2 mL), se calentó a 70°C durante 24 horas en un agitador, se enfrió, se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (2x), los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta presión preparativa en fase inversa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo: 0,1% de ácido trifluoroacético acuoso durante más de 8 minutos (10 minutos de tiempo de ejecución) con un caudal de 40 mL/min para

proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 0,76 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,0-3,17 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,58 (AB qu,  $J = 10,1, 11,9$  Hz, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,18 (dt, 1H), 4,43 (dt, 1H), 5,00 (AB qu,  $J = 17,8, 7,8$  Hz, 2H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  383 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 224

#### 5 (1aR,2R,2aS,5aR,6S,6aS)-N-[(2Z)-3-(2-metoxietil)-4,5-dimetil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]decahidro-2,6-metanociclopropa[flinden-1-carboxamida

A una solución de ácido tetraciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]undecan-9-carboxílico (0,43 g, 2,2 mmol, Bennani, Y.L. et al., documento US2004077617) en diclorometano (11 mL) se añadió cloruro de oxalilo 0,21 mL, 2,4 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de tetraciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]undecan-9-carbonilo. A una suspensión del producto del Ejemplo 46A (0,30 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,46 mL, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió una solución de cloruro de tetraciclo[5.3.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]undecan-9-carbonilo (0,23 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 10-35% de gradiente de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm 0,94 (d,  $J=10,5$  Hz, 1 H), 1,22 (d,  $J=11,9$  Hz, 1 H), 1,45-1,76 (m, 6 H), 1,87-1,98 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,32 (s, 2 H), 2,35-2,43 (m, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,70 (t,  $J=5,3$  Hz, 2 H), 4,20-4,33 (m, 2 H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Anal. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 66,63; H, 7,83; N, 7,77. Observado: C, 66,49; H, 7,91; N, 7,53.

#### 20 Métodos *in vitro*

Se pueden utilizar los ensayos de unión de radioligando a  $\text{CB}_1$  y  $\text{CB}_2$  descritos en esta memoria para determinar la selectividad de los compuestos de la presente invención para unirse a receptores  $\text{CB}_2$  en relación con  $\text{CB}_1$ .

#### Ensayos de unión de radioligando a $\text{CB}_2$ humano:

Se dejaron crecer las células HEK293 que expresaban de forma estable los receptores  $\text{CB}_2$  humanos hasta que se formó una monocapa confluyente. Brevemente, las células se recogieron y se homogenizaron en tampón TE (Tris-HCl 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM y EDTA 1 mM) utilizando un polytron con ráfagas de 2 X 10 segundos en presencia de inhibidores de proteasa, seguido por centrifugación a 45.000 X g durante 20 minutos. El sedimento final de membrana se volvió a homogenizar en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM y EDTA 1 mM y 10% sacarosa) y se congeló a  $-78^\circ\text{C}$  hasta el uso. Se iniciaron reacciones de unión con saturación a través de la adición de una preparación de membrana (concentración de proteína de 5  $\mu\text{g}/\text{pocillo}$  para  $\text{CB}_2$  humano) en pocillos de una placa de pocillos profundos que contenía ( $^3\text{H}$ )CP-55.940 (120 Ci/mmol, un agonista no selectivo de CB comercialmente disponible en Tocris) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM y 0,5 mg/ml BSA exento de ácidos grasos, pH 7,4). Después de 90 minutos de incubación a  $30^\circ\text{C}$ , la reacción de unión terminó a través de la adición de 300  $\mu\text{l}/\text{pocillo}$  de tampón de ensayo frío seguida por una filtración a vacío rápida a través de placas de filtro UniFilter-96 GF/C (remojuadas previamente en 1 mg/ml de BSA durante 2 horas). Se hizo un recuento de la actividad unida en un contador TopCount utilizando Microscint-20. Se realizaron experimentos de saturación con doce concentraciones de ( $^3\text{H}$ )CP-55.940 variando de 0,01 a 8 nM. Se realizaron experimentos de competencia con ( $^3\text{H}$ )CP-55.940 0,5 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10  $\mu\text{M}$ ) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55.940 10  $\mu\text{M}$  no marcado (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para determinar la unión no específica.

40 La mayoría de los compuestos de la presente invención se unieron ( $K_i$ ) a receptores  $\text{CB}_2$  con un valor de  $K_i$  menor que aproximadamente 10.000 nM. En una realización más preferida, los compuestos de la presente invención se unieron a receptores de  $\text{CB}_2$  con un valor de  $K_i$  menor que aproximadamente 200 nM.

#### Ensayo de unión de radioligando a $\text{CB}_1$ humano:

45 Las membranas con  $\text{CB}_1$  humanas de HEK293 se compraron en Perkin Elmer. La unión se inició a través de la adición de membranas (8-12  $\mu\text{g}$  por pocillo) en los pocillos (Scienceware 96-well DeepWell plate, VWR, West Chester, PA) que contenían ( $^3\text{H}$ )CP-55.940 (120 Ci/mmol, Perkin Elmer, Boston, MA) y un volumen suficiente de tampón de ensayo (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM y 0,5 mg/ml BSA exento de ácidos grasos, pH 7,4) para llegar a un volumen total de 250  $\mu\text{l}$ . Después de la incubación ( $30^\circ\text{C}$  durante 90 minutos), la unión terminó a través de la adición de 300  $\mu\text{l}$  por pocillo de tampón de ensayo frío y filtración a vacío rápida (FilterMate Cell Harvester, Perkin Elmer, Boston, MA) a través de una placa de filtro UniFilter-96 GF/C (Perkin Elmer, Boston MA) (remojuada previamente en 0,3% de PEI, por lo menos 3 horas), seguido por cinco lavados con tampón de ensayo frío. Se hizo un recuento de la actividad de unión en el contador TopCount utilizando Microscint-20 (ambos de Perkin Elmer, Boston, MA). Se realizaron experimentos de competencia con ( $^3\text{H}$ )CP-55.940 0,5 nM y cinco concentraciones (1 nM a 10  $\mu\text{M}$ ) de ligandos de desplazamiento. La adición de CP-55.940 10  $\mu\text{M}$  no marcado (Tocris, Ellisville, MO) se utilizó para determinar la unión no específica. La mayoría de los compuestos de la presente solicitud que se sometieron a ensayo para estudiar la unión a  $\text{CB}_1$ , se unieron a receptores  $\text{CB}_1$  con un valor de  $K_i$  10x - 100x mayor que el valor de  $K_i$  para  $\text{CB}_2$ . Estos resultados muestran que los compuestos de la presente solicitud se unen preferiblemente a receptores  $\text{CB}_2$ , por lo tanto, son ligandos selectivos para el receptor  $\text{CB}_2$ .

Métodos *in vivo*:Animales

Se utilizaron ratas macho adultas Sprague-Dawley (con un peso corporal de 250-300 g, Charles River Laboratories, Portage, MI). Los protocolos de manejo y experimentación con animales fueron aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) en Abbott Laboratories. Para todos los procedimientos quirúrgicos, los animales se mantuvieron bajo anestesia con halotano (4% para inducir, 2% para mantener) y los sitios de incisión se esterilizaron utilizando una solución al 10% de yoduro de povidona antes y después de la cirugía.

Modelo de incisión de dolor posoperatorio

Se produjo un modelo de incisión en la piel de dolor posoperatorio, utilizando los procedimientos previamente descritos (Brennan et al., 1996, Pain, 64, 493). Todas las ratas se anestesiaron con isoflurano suministrado a través de un cono en la nariz. Se realizó una incisión en la pata trasera derecha siguiendo procedimientos de esterilización. La planta de la pata trasera izquierda se colocó a través de un agujero en un trozo de plástico estéril. Se hizo una incisión longitudinal de 1 centímetro a través de la piel y la fascia plantar de la pata trasera, empezando a 0,5 centímetros desde el borde próximo del talón y extendiéndose hacia los dedos, el músculo plantar se elevó y se hizo una incisión longitudinalmente, dejando los puntos de origen y de inserción muscular intactos. La piel se cerró después con dos suturas de colchonero (5-0 nylon). Después de la cirugía, los animales se pudieron recuperar durante 2 horas, en ese tiempo se determinó la alodinia táctil como se describe más adelante. Para evaluar los efectos anti-nociceptivos, a los animales se les administró por vía i.p. un vehículo o el compuesto de la prueba, 90 minutos después de la incisión en la piel y la alodinia táctil se determinó 30 minutos después de la administración del compuesto.

La alodinia táctil se midió utilizando filamentos calibrados de von Frey (Stoelting, Wood Dale, IL) como se ha descrito previamente ((Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.W. Pogrel, J.M. Chung y T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile alodinia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53, 55). Las ratas se colocaron en una jaula de plástico individual invertida (20 x 12,5 x 20 cm) sobre la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida y se aclimataron a las cámaras de prueba durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se aplicaron perpendicularmente desde debajo de la jaula a través de aberturas en el suelo de malla de alambre, directamente a un área dentro de 1-3 mm (inmediatamente adyacente) de la incisión y después se mantuvo en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con suficiente fuerza para ocasionar una ligera inclinación en el filamento. Las respuestas positivas incluyeron una retirada abrupta de la pata trasera frente al estímulo o un comportamiento titubeante inmediatamente después de retirar el estímulo. Se determinó un umbral de retirada del 50% utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, W.J., 1980, Efficient analysis of experimental observations, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 441).

Los compuestos representativos de la presente solicitud mostraron un cambio estadísticamente significativo en la latencia de retirada de la pata frente a un vehículo salino a menos de aproximadamente 300 micromol/kg en el modelo de incisión de dolor posoperatorio. En una realización más preferida, los compuestos de la presente solicitud mostraron eficacia a menos de aproximadamente 50 micromol/kg en el modelo de incisión de dolor posoperatorio.

Modelo de dolor inflamatorio mediante adyuvante completo de Freund (CFA)

Se indujo una hiperalgesia térmica inflamatoria crónica a través de una inyección de 150 µl de una solución al 50% de CFA en solución salina tamponada con fosfato (PBS) en la superficie plantar de la pata trasera derecha en ratas; los animales de control recibieron solo tratamiento con PBS. La hiperalgesia térmica se determinó 48 horas después de la inyección de CFA. La hiperalgesia térmica se determinó utilizando un estimulador de pata térmico comercialmente disponible (University Anesthesiology Research and Development Group (UARDG), University of California, San Diego, CA) descrito por Hargreaves et al. (Hargreaves, et. al., 1988, Pain 32, 77). Las ratas se colocaron en cubículos de plástico individuales montados sobre una superficie de vidrio, mantenidos a 30°C y se permitió un período de aclimatación de 20 minutos. Después, un estímulo térmico, en forma de calor radiante emitido desde una bombilla de proyección enfocada, se aplicó a la superficie plantar de cada pata trasera. La corriente del estímulo se mantuvo a 4,50 + 0,05 amp y el tiempo máximo de exposición se fijó en 20,48 segundos, para limitar un posible daño del tejido. El tiempo transcurrido hasta una retirada rápida de la pata trasera debido al estímulo térmico, se registró automáticamente utilizando sensores de movimiento de fotiodo. La pata trasera derecha e izquierda de cada rata se puso a prueba en tres ensayos secuenciales, a intervalos de aproximadamente 5 minutos. Se calculó la latencia de la retirada de pata (PWL) como una media de las dos latencias más cortas.

Los compuestos representativos de la presente invención mostraban un cambio estadísticamente significativo en la latencia de la retirada de pata frente un vehículo salino, a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg en el modelo de dolor inflamatorio mediante adyuvante completo de Freund (CFA). En una realización muy preferida, los compuestos de la presente invención mostraron eficacia a menos de aproximadamente 50 micromol/kg en el modelo de dolor inflamatorio mediante Auxiliar Completo de Freund (CFA).

Modelo de dolor neuropático por ligación del nervio espinal

Un modelo de dolor neuropático inducido por ligación del nervio espinal (modelo de SNL) se produjo utilizando el procedimiento originalmente descrito por Kim y Chung (Kim, S.H. y J.M. Chung, 1992, An experimental model for

peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain* 50, 355). Los nervios espinales izquierdos L5 y L6 de la rata se aislaron de forma adyacente a la columna vertebral y se ligaron fuertemente con una sutura de seda 5-0 distal al DGR y se tomaron precauciones para evitar una lesión del nervio espinal L4. Ratas de simulación experimentaron el mismo procedimiento, pero sin una ligación de nervio. Todos los animales se pudieron recuperar durante por lo menos una semana y no más de tres semanas, antes de valorar la alodinia táctil.

Se midió la alodinia táctil utilizando filamentos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, IL) como se ha descrito previamente (Chaplan, S.R., F.W. Bach, J.W. Pogrel, J.M. Chung and T.L. Yaksh, 1994, Quantitative assessment of tactile alodinia in the rat paw, *J. Neurosci. Methods* 53, 55). Las ratas se colocaron en contenedores de plástico individuales invertidos (20 x 12,5 x 20 cm) sobre la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida y se aclimataron a las cámaras de prueba durante 20 minutos. Los filamentos de von Frey se presentaron perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada y después se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 segundos con suficiente fuerza para ocasionar una ligera inclinación en el filamento. Las respuestas positivas incluyeron una retirada abrupta de la pata trasera debido al estímulo o un comportamiento titubeante inmediatamente después de retirar el estímulo. Se determinó un umbral de retirada del 50% utilizando un procedimiento de arriba-abajo (Dixon, W.J., 1980, Efficient analysis of experimental observations, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20, 441). Solo las ratas con una puntuación del umbral de línea de base de menos de 4,25 g fueron utilizadas en este estudio y los animales que demostraron un déficit motor fueron excluidos. También se determinaron los umbrales de alodinia táctil en varios grupos de control, incluyendo animales naturales, operados de forma simulada e inyectados con solución salina, así como en las patas contralaterales de ratas con un nervio dañado.

Los compuestos representativos de la presente invención mostraron eficacia a menos de aproximadamente 300 micromoles/kg en el modelo de dolor neuropático inducido por ligación del nervio espinal. En una realización más preferida, los compuestos de la presente invención mostraron eficacia a menos de aproximadamente 100 micromoles/kg en el modelo de dolor neuropático inducido por ligación del nervio espinal.

Los datos contenidos en esta memoria demuestran que los compuestos de la presente invención se unen al receptor CB<sub>2</sub>. Ciertos compuestos de la presente invención mostraron tener un efecto analgésico en dos tipos de modelo de dolor en animales, en relación con el dolor neuropático y nociceptivo.

Además de los datos contenidos en esta memoria, varias líneas de evidencia apoyan la afirmación de que los receptores CB<sub>2</sub> tienen un papel importante en la analgesia. Por ejemplo, Zimmer et al., han informado de que el agonista cannabinoide no selectivo  $\Delta^9$ -THC conserva algo de eficacia analgésica en ratones con el receptor CB<sub>1</sub> desactivado, (Zimmer, A., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1999, 96, 5780-5785). HU-308 es uno de los primeros agonistas de CB<sub>2</sub> altamente selectivo, identificado porque produce una respuesta antinociceptiva en el modelo de dolor persistente en rata con formalina (Hanus, L., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1999, 96, 14228-14233). El ligando AM-1241 de cannabinoide selectivo de CB<sub>2</sub> muestra una eficacia analgésica firme en modelos de dolor térmico agudo en ratas (Malan, T. P., et al., *Pain*, 2001, 93, 239-245; Ibrahim, M. M., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2005, 102(8), 3093-3098), dolor persistente (Hohmann, A. G., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004, 308, 446-453), dolor inflamatorio (Nackley, A. G., et al., *Neuroscience*, 2003, 119, 747-757; Quartilho, A. et al., *Anesthesiology*, 2003, 99, 955-60) y dolor neuropático (Ibrahim, M. M., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2003, 100, 10529-10533). El agonista parcial selectivo de CB<sub>2</sub>, GW405833, también conocido como L768242, es eficaz en modelos de dolor neuropático, incisional e inflamatorio tanto crónico como agudo en roedores (Valenzano, K. J., et al., *Neuropharmacology*, 2005, 48, 658-672 y Clayton, N., et al., *Pain*, 2002, 96, 253-260). Los efectos analgésicos inducidos por estos ligandos selectivos de CB<sub>2</sub> están bloqueados por antagonistas del receptor CB<sub>2</sub> y no del receptor CB<sub>1</sub>. Además, con dosis totalmente eficaces, AM-1241 y GW405833 no tienen efectos secundarios típicos sobre el SNC mediados por el receptor CB<sub>1</sub>, proporcionando una evidencia de que la modulación de los receptores CB<sub>2</sub> puede producir un alivio del dolor de amplio espectro con una posibilidad reducida de efectos secundarios.

Existe un potencial en los moduladores de CB<sub>2</sub> de que tengan efectos opioides. Se ha documentado una sinergia entre los efectos analgésicos de la morfina y el agonista de CB no selectivo,  $\Delta^9$ -THC (Cichewicz, D. L., *Life Sci.* 2004, 74, 1317-1324). Por lo tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se utilizan en combinación con dosis más bajas de morfina u otros opioides, proporcionando una estrategia para reducir eventos opioides adversos, tales como tolerancia, estreñimiento y depresión respiratoria, sin sacrificar la eficacia analgésica.

Los receptores CB<sub>2</sub> están presentes en tejidos y tipos de células asociados con funciones inmunes y el ARNm del receptor CB<sub>2</sub> se expresa en linfocitos B humanos, células citotóxicas, monocitos, neutrófilos y linfocitos T (Galiegue et al., *Eur. J. Biochem.*, 1995, 232, 54-61). Estudios con ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado han sugerido un papel importante de los receptores CB<sub>2</sub> para modular el sistema inmune (Buckley, N. E., et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 396, 141-149). Aunque el desarrollo y la diferenciación de las células inmunes son similares en animales con el gen desactivado y de tipo silvestre, los efectos inmunosupresores de  $\Delta^9$ -THC están ausentes en los ratones con el gen del receptor CB<sub>2</sub> desactivado, proporcionando una evidencia de la implicación de los receptores CB<sub>2</sub> en la inmunomodulación. Como tales, los moduladores selectivos de CB<sub>2</sub> son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome del intestino irritable, psoriasis, artritis psoriática y hepatitis; y trastornos inmunes relacionados que incluyen, pero no se limitan a, rechazo de tejidos en trasplante de órganos, enteropatía sensible al

gluten (enfermedad celíaca), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergias, rinitis alérgica, dermatitis y síndrome de Sjogren.

Se considera que las células de microglía son células inmunes del sistema nervioso central (SNC), en donde regulan el inicio y la progresión de las respuestas inmunes. Están inactivas y en reposo, teniendo una morfología ramificada siempre que el sistema nervioso central esté sano. La microglía expresa una variedad de receptores habilitándolos para supervisar el SNC y responder a eventos patológicos. Un traumatismo o lesión en el SNC conduce a una activación de las células de microglía, que se caracteriza por diversos cambios morfológicos que permiten una respuesta a la lesión. Las ramificaciones son retraídas y las células de microglía se transforman en células de tipo ameboideo con función fagocítica. Pueden proliferar, emigrar rápidamente al sitio del daño y producir y liberar citocinas, quimiocinas y componentes del complemento (Watkins L. R., et al., Trends in Neuroscience, 2001, 24(8), 450; Kreutzberg, G. W., Trends Neurosci., 1996, 19, 312-318). La expresión del receptor CB<sub>2</sub> en la microglía depende del estado inflamatorio, con niveles más elevados de CB<sub>2</sub> encontrados en microglías sensibilizadas, proliferantes y que emigran con relación a microglías en reposo o totalmente activadas (Carlisle, S. J., et al. Int. Immunopharmacol., 2002, 2, 69). La neuroinflamación induce muchos cambios en la morfología de las células de microglía y existe una regulación al alza de los receptores CB<sub>2</sub> y otros componentes del sistema endocannabinoide. Es concebible que los receptores CB<sub>2</sub> puedan ser más susceptibles a efectos farmacológicos durante la neuroinflamación (Walter, L, Stella, N., Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 775-785). Una neuroinflamación tiene lugar en diversas enfermedades neurodegenerativas y se ha observado una inducción de los receptores CB<sub>2</sub> de la microglía (Carrier, E. J., et al., Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2005, 4, 657-665). Por tanto, los ligandos de CB<sub>2</sub> pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento de la neuroinflamación.

La expresión del receptor CB<sub>2</sub> ha sido detectada en células de microglía perivasculares dentro del cerebelo humano sano (Nunez, E., et al., Synapse, 2004, 58, 208-213). Las células perivasculares son células inmunorreguladoras localizadas de forma adyacente a los vasos sanguíneos del SNC, junto con microglía parenquimatosa y astrocitos, tienen un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis del SNC y la funcionalidad de la barrera hematoencefálica (Williams, K., et al., Glia, 2001, 36, 156-164). La expresión del receptor CB<sub>2</sub> también se ha detectado en células endoteliales cerebromicrovasculares, las cuales representan un componente principal de la barrera hematoencefálica (Goleen, S. A., et al., Mol. Brain Res., 2004, 132, 87-92). Un informe reciente demostraba que la expresión del receptor CB<sub>2</sub> está regulada al alza en los cerebros de macacos con encefalitis inducida por el virus de inmunodeficiencia de simio (Benito, C, et al., J. Neurosci. 2005, 25(10), 2530-2536). Por tanto, los compuestos que afectan a la señalización de CB<sub>2</sub> pueden proteger la barrera hematoencefálica y pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de la neuroinflamación y una variedad de trastornos neuroinflamatorios que incluyen encefalitis retroviral, la cual tiene lugar con una infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el sistema nervioso central.

La esclerosis múltiple es una enfermedad común mediada por el sistema inmune del SNC, en donde la capacidad de las neuronas para conducir impulsos está dañada por una desmielinización y daño axonal. La desmielinización tiene lugar como consecuencia de la inflamación crónica y finalmente conduce a una amplia escala de síntomas clínicos que fluctúan impredeciblemente y en general empeoran con la edad. Estos incluyen espasmos musculares dolorosos, temblor, ataxia, debilidad motriz, disfunción del esfínter y dificultad para hablar (Pertwee, R. G., Pharmacol. Ther. 2002, 95, 165-174). El receptor CB<sub>2</sub> es regulado al alza en las células de microglía durante la encefalomyelitis autoinmune experimental (EAE) (Maresz, K., et al., J. Neurochem. 2005, 95, 437-445). La activación del receptor CB<sub>2</sub> evita el reclutamiento de células inflamatorias tales como leucocitos en el SNC (Ni, X., et al., Multiple Sclerosis, 2004, 10, 158-164) y tiene un papel protector en la desmielinización experimental, progresiva (Arevalo-Martin, A.; et al., J. Neurosci., 2003, 23(7), 2511-2516), los cuales son aspectos decisivos en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Por tanto, los moduladores del receptor CB<sub>2</sub> proporcionan un tratamiento único para patologías de desmielinización.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo crónico que representa la forma más común de demencia senil. Estudios recientes han revelado que la expresión del receptor CB<sub>2</sub> está regulada al alza en microglía asociada con placas neuríticas de cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Benito, C, et al., J. Neurosci., 2003, 23(35), 11136-11141). *In vitro*, el tratamiento con el agonista de CB<sub>2</sub>, JWH-133, invalidó la activación de la microglía inducida por β-amiloide y la neurotoxicidad, efectos que pueden ser bloqueados por el antagonista de CB<sub>2</sub>, SR144528 (Ramírez, B. G., et al., J. Neurosci. 2005, 25(8), 1904-1913). Los moduladores de CB<sub>2</sub> poseen acciones tanto antiinflamatorias como neuroprotectoras y de esta manera tienen una utilidad clínica en el tratamiento de la neuroinflamación y para proporcionar una neuroprotección asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Se observan niveles incrementados de expresión del receptor CB<sub>2</sub> epitelial en el tejido humano con enfermedad inflamatoria intestinal (Wright, K., et al., Gastroenterology, 2005, 129, 437-453). La activación de los receptores CB<sub>2</sub> reestableció el tránsito normal gastrointestinal después de inducir una inflamación endotóxica en ratas (Mathison, R., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142, 1247-1254). La activación del receptor CB<sub>2</sub> en una línea de células epiteliales colónicas humanas inhibió la liberación de interleucina-8 (IL-8) inducida por TNF-α (Ihenetu, K. et al., Eur. J. Pharmacol. 2003, 458, 207-215). Las quimiocinas liberadas desde el epitelio, tales como IL-8 quimioatrayente de neutrófilos, está regulada al alza en la enfermedad inflamatoria intestinal (Warhurst, A. C, et al., Gut, 1998, 42, 208-213). Por tanto, la administración de moduladores del receptor CB<sub>2</sub> representa un aspecto novedoso para el tratamiento de la inflamación y trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad inflamatoria

intestinal, síndrome de intestino irritable, diarrea secretora, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).

La fibrosis hepática se produce como una respuesta a una lesión crónica del hígado y finalmente conduce a cirrosis, que es un problema de salud mundial debido a las graves complicaciones acompañantes de hipertensión portal, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (Lotersztajn, S., et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, 45, 605-628). Aunque los receptores CB<sub>2</sub> no eran detectables en el hígado humano normal, los receptores CB<sub>2</sub> se expresaban en especímenes de biopsias de hígado de pacientes con cirrosis. La activación de los receptores CB<sub>2</sub> en miofibroblastos hepáticos cultivados producía efectos antifibrogénicos potentes (Julien, B., et al., *Gastroenterology*, 2005, 128, 742-755). Además, ratones con el gen de CB<sub>2</sub> desactivado desarrollaron fibrosis hepática avanzada después de la administración crónica de tetracloruro de carbono, en relación con ratones de tipo silvestre. La administración de moduladores del receptor CB<sub>2</sub> representa un aspecto único para el tratamiento de la fibrosis hepática.

Los receptores CB<sub>2</sub> están implicados en los mecanismos neuroprotectores y antiinflamatorios inducidos por el antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) (Molina-Holgado, F., et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23(16), 6470-6474). IL-1ra es una citocina antiinflamatoria importante que protege contra ataques isquémicos, excitotóxicos y traumáticos del cerebro. Los receptores CB<sub>2</sub> tienen un papel importante en la mediación de estos efectos neuroprotectores indicando que los ligandos de CB<sub>2</sub> son útiles en el tratamiento de lesión traumática del cerebro, ictus y daño cerebral atenuante.

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

Estudios recientes indican la presencia de inmunorreactividad del receptor tanto CB<sub>1</sub> como CB<sub>2</sub> cannabinoide en las células β pancreáticas y no pancreáticas de rata, agregando el páncreas endocrino a tejido adiposo y el hígado como sitios potenciales para una regulación endocannabinoide de la homeostasis de glucosa, indicando que los moduladores selectivos de CB<sub>2</sub> tienen utilidad en el tratamiento de la diabetes y la obesidad (Bermudez-Silva et al., *Eur. Journal of Pharmacology*, 2007).

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una masa ósea reducida, lo que conduce a un deterioro de la microestructura ósea y a una susceptibilidad incrementada a fracturas. La edad está asociada con la pérdida ósea y se estima que un 50% de todas las mujeres caucásicas tendrán osteoporosis a la edad de 80 años (Ralston, S. H., *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2003, 3, 286-290). Existe una contribución genética sustancial a la densidad de la masa ósea y el gen del receptor CB<sub>2</sub> está asociado con la osteoporosis humana (Karsak, M., et al., *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(22), 3389-3396). Los osteoclastos y los osteoblastos son enormemente responsables de mantener la estructura y la función ósea a través de un proceso llamado remodelación, el cual implica la resorción y la síntesis ósea (Boile, W. J., et al., *Nature*, 2003, 423, 337-342). La expresión del receptor CB<sub>2</sub> ha sido detectada en osteoclastos y células precursoras osteoblásticas y la administración de un agonista de CB<sub>2</sub> a ratones, ocasionó un incremento dependiente de la dosis en la formación ósea (Grotenhermen, F. y Muller-Vahl, K., *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, 4(12), 2367-2371). Los agonistas inversos cannabinoides, incluyendo el agonista inverso selectivo de CB<sub>2</sub>, SR144528, han mostrado que inhiben la actividad de los osteoclastos y revierten la pérdida ósea inducida por ovariectomía en ratones, que es un modelo de osteoporosis posmenopáusica (Ralston, S. H., et al., *Nature Medicine*, 2005, 11, 774-779). Por tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> son útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos.

La arterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y es una causa principal de enfermedad e ictus. Los receptores CB<sub>2</sub> han sido detectados en placas ateroscleróticas tanto de seres humanos como de ratones. La administración de dosis bajas de THC en ratones con el gen de la apolipoproteína E inactivado, ralentizó la progresión de las lesiones ateroscleróticas y estos efectos fueron inhibidos por el antagonista selectivo de CB<sub>2</sub>, SR144528 (Steffens, S., et al., *Nature*, 2005, 434, 782-786). Por tanto, los compuestos con actividad en el receptor CB<sub>2</sub> son clínicamente útiles para el tratamiento de la arterosclerosis.

Los receptores CB<sub>2</sub> se expresan sobre células malignas del sistema inmune y un direccionamiento a los receptores CB<sub>2</sub> para inducir apoptosis puede constituir un aspecto novedoso para tratar malignidades del sistema inmune. Los agonistas selectivos de CB<sub>2</sub> inducen una regresión de los gliomas malignos (Sánchez, C, et al., *Cáncer Res.*, 2001, 61, 5784-5789), carcinomas de la piel (Casanova, M. L., et al., *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 43-50) y linfomas (McKallip, R. J., et al., *Blood*, 2002, 15(2), 637-634). Por tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> tienen utilidad como agentes



anticancerígenos contra tumores de origen inmune.

La activación de los receptores CB<sub>2</sub> ha demostrado que protege al corazón frente a los efectos dañinos de la isquemia y la reperfusión (Lepicier, P., et al., Brit. J. Pharm. 2003, 139, 805-815; Bouchard, J.-F., et al., Life Sci. 2003, 72, 1859-1870; Filippo, C. D., et al., J. Leukoc. Biol. 2004, 75, 453-459). Por tanto, los moduladores de CB<sub>2</sub> tienen utilidad para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad cardiovascular y el desarrollo de infarto de miocardio.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos de la presente invención formulados junto con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y a otros mamíferos, oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, tópicamente (tal como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente o como una aspersion oral o nasal. El término "parenteralmente", tal y como se utiliza en esta memoria, se refiere a modos de administración que incluyen una inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en esta memoria, significa carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxico, sólido inerte, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitándose a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitándose a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitándose a, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitándose a, mantequilla de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como, pero no limitándose a, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, pero no limitándose a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como, pero no limitándose a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol éflico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitándose a, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución a soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Ejemplos de vehículos diluyentes o disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Una fluidez apropiada puede ser mantenida, por ejemplo, a través del uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, a través del mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y a través del uso de agentes tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos puede estar asegurada a través de la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante la inclusión de agentes, los cuales retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse a través del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retrasada de una forma de fármaco administrado parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, las cuales son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles, las cuales se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y grá-

5 nulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un vehículo o  
excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extenso-  
res tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboxime-  
tilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes  
desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silica-  
tos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de una solución tales como parafina; f) aceleradores de la absor-  
ción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoes-  
tearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de  
10 calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En caso de  
cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas rellenas de gelatina  
blanda y dura, utilizando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de peso  
molecular elevado y similares.

15 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con  
recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de  
formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes bloqueadores de la luz y también pueden tener  
una composición tal que se libere el o los ingredientes activos solos o de preferencia, en cierta parte del tracto gas-  
trointestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Ejemplos de composiciones integradas que se pueden em-  
plear, incluyen sustancias poliméricas y ceras.

20 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o varios de los  
vehículos mencionados anteriormente.

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

30 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes  
humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes.

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

35 Las composiciones para administración rectal o vaginal son de preferencia supositorios que se pueden preparar  
mezclando los compuestos de esta invención con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como mante-  
quilla de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líqui-  
dos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

40 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es conocido  
en la técnica, los liposomas generalmente se obtienen a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los lipo-  
somas se forman a través de cristales líquidos mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Cual-  
quier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas puede ser utilizado.  
Las composiciones de la presente en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presen-  
te invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales  
y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizadas en forma separada o juntas.

45 Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell  
Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

50 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen, polvos, aspersiones,  
ungüentos e inhalantes. El compuesto activo puede estar mezclado en condiciones estériles con un vehículo farmacéuti-  
camente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas,  
ungüentos, polvos y soluciones para los ojos también se contempla que están dentro del alcance de esta invención.

55 Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden  
variar con el fin de obtener una cantidad del o de los compuestos activos, que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica  
deseada para un paciente, composiciones y modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado de-  
pende de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la gravedad de la afección que va a ser tratada y el  
estado e historial médico previo del paciente que va a ser tratado.

Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores o en otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos

de la presente invención se puede emplear en forma pura o, cuando dicha forma existe, en una forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se deberá entender que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico encargado dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o junto con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en esta memoria, significa sales de adición ácidas o sales de adición básicas. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención o de forma separada haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la invención con un ácido inorgánico u orgánico. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiacetansulfonato (isetionato), lactato, malato, maleato, fumarato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, (L) tartrato, (D) tartrato, (DL) tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato.

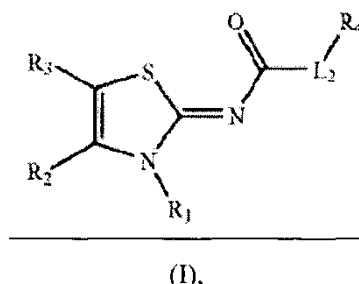
La presente invención contempla compuestos de la invención formados a través de medios sintéticos o formados mediante biotransformación *in vivo*.

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

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o a un animal inferior puede variar desde aproximadamente 0,003 a aproximadamente 30 mg/kg/día. Para fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden variar desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para fines de administración; consecuentemente, las composiciones de dosis individual pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria.

REIVINDICACIONES

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

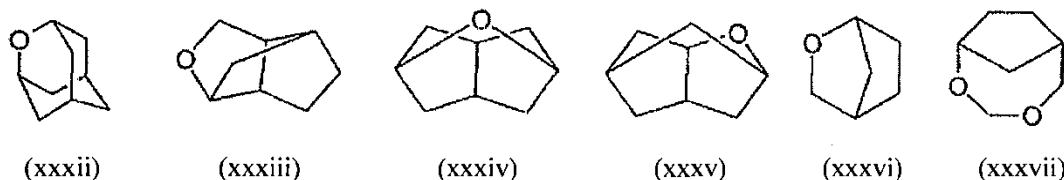


o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos

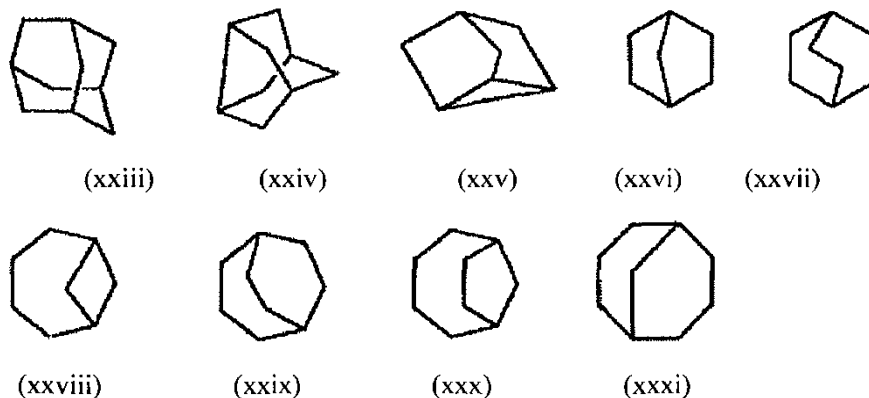
5 en donde R<sub>1</sub> es alquilo, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, hidroxialquilo o R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>N-alquilen-;

10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están fijados, forman un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente fusionado a un benzo o un heteroarilo monocíclico, dicho anillo monocíclico contiene cero o un doble enlace adicional, un átomo de oxígeno y cero o un átomo de nitrógeno como átomos de anillo; dos átomos no adyacentes de dicho anillo monocíclico pueden estar opcionalmente enlazados por un puente alquenoilo de 2, 3 o 4 átomos de carbono, u opcionalmente enlazados por un puente alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, dicho anillo monocíclico está independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, alquilo, alquilsulfonilo, halo, -OH, -O(alquilo) y haloalquilo; dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de dicho anillo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, en donde el anillo cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;

20 R<sub>4</sub> es un cicloalquilo con puente o un heterociclo con puente; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, -OR<sub>p</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, oxo, halo, haloalquilo, carboxi y =CH<sub>2</sub>; en donde el heterociclo con puente tiene la fórmula (xxxii), (xxxiii), (xxxiv), (xxxv), (xxxvi) o (xxxvii)



25 y en donde el cicloalquilo con puente tiene la fórmula (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix), (xxx) o (xxxi)



30 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo o heterociclosulfonilo;

$R_c$  y  $R_d$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o arilalquilo;

$L_2$  es un enlace sencillo, alquileo,  $-NR_g-$  o  $-NR_g-$ alquilen- en donde el resto alquileo está fijado a  $R_4$  de fórmula (I);

- 5  $R_g$  es hidrógeno o alquilo, los restos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y heteroarilo, como sustituyentes o parte de un sustituyente, representados por  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alcoxi-alcoxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo,  $-SH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NZ_1Z_2$  y  $(NZ_3Z_4)$ carbonilo;

$Z_1$  y  $Z_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo o formilo;

$Z_3$  y  $Z_4$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y

- 15  $R_p$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

2.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente y  $R_1$  es alquilo, alqueno, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi-alquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxi-alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi-alquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-.

- 20 3.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente y  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con la condición de que cuando  $R_1$  es cicloalquilalquilo y  $L_2$  es un enlace sencillo, entonces  $R_2$  y  $R_3$  ambos no son alquilo.

- 25 4.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un heterociclo con puente y  $R_1$  es heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo.

5.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente y  $R_1$  es alquilo, alqueno, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi-alquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquinilo, arilalcoxi-alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi-alquilo, hidroxialquilo o  $R_aR_bN$ -alquilen-.

- 30 6.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente y  $R_1$  es heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterociclooxialquilo.

7.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_4$  es un cicloalquilo con puente y  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

- 35 8.- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos, en donde  $R_1$  es cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

9.- El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en

$N-[(2Z)-3-(2\text{-metoxietil})-4,6\text{-dihidrofuro}[3,4\text{-d}][1,3]\text{tiazol-2(3H)-iliden}]adamantan-1\text{-carboxamida}$ ;

$N-[(2Z)-3-(2\text{-metoxietil})-4,6\text{-dihidrofuro}[3,4\text{-d}][1,3]\text{tiazol-2(3H)-iliden}]hexahidro-2,5\text{-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida}$ ;

- 40  $N-[(2Z)-1-(2\text{-metoxietil})-1,4,6,7\text{-tetrahidro-2H-pirano}[4,3\text{-d}][1,3]\text{tiazol-1-2-iliden}]hexahidro-2,5\text{-metanopentalen-3a(1H)-carboxamida}$ ; y

$N-[(2Z)-3-(2\text{-metoxietil})-4,6\text{-dihidrofuro}[3,4\text{-d}][1,3]\text{tiazol-2(3H)-iliden}]2\text{-oxatriciclo}[3.3.1.1^{3,7}]\text{decan-1-carboxamida}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 11.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del dolor neuropático, dolor nociceptivo y dolor inflamatorio, en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado a partir del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos inmunes, trastornos neurológicos, cánceres del sistema inmune, trastornos respiratorios y trastornos cardiovasculares en un mamífero con necesidad de tal tratamiento, mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en proporcionar neuroprotección en un mamífero con necesidad de tal tratamiento mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.