

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 585**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2014 PCT/US2014/053215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15031650**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2014 E 14839213 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 3038622**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y métodos de uso**

30 Prioridad:

28.08.2013 IN MM28162013
04.11.2013 IN MM34972013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2018

73 Titular/es:

MEDIVATION TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
525 Market Street, 36th Floor
San Francisco, CA 94105, US

72 Inventor/es:

CHAKRAVARTY, SARVAJIT;
RAI, ROOPA;
PHAM, SON MINH;
PUJALA, BRAHMAM;
JANGIR, RAMNIWAS;
GUGULOTH, RAMBABU y
SHARMA, VIJAY KUMAR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 585 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y métodos de uso

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente india N.º 2816/MUM/2013 presentada el 28 de agosto de 2013, y la solicitud de patente india N.º 3497/MUM/2013 presentada el 4 de noviembre de 2013.

Campo técnico

La presente divulgación se refiere generalmente a agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, trastornos metabólicos y pancreatitis.

Antecedentes de la invención

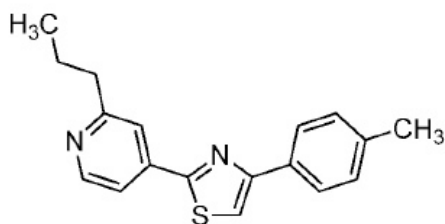
10 Las proteínas de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP) son factores de transcripción importantes que regulan la biosíntesis del colesterol, ácido graso y triglicérido. Controlan la expresión de genes cruciales implicados en la lipogénesis y captación. La inhibición de la vía de SREBP puede reducir la biosíntesis de lípidos y así puede ser una estrategia para tratar enfermedades metabólicas, tales como la diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hígado graso y aterosclerosis [Xiao, et al. *Acta Biochim. Biophys. Sin* (2013) 45:1, pp 2-10]. En mamíferos, se conocen tres isoformas de SREBP, designadas SREBP-1a, SREBP-1c y SREBP-2. SREBP-1a controla un amplio intervalo de dianas de SREBP que incluyen la producción de ácidos grasos, triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. SREBP-1c activa preferencialmente genes de ácido graso y el metabolismo de triglicéridos, mientras que SREBP-2 activa preferencialmente genes del metabolismo del colesterol, ambos de los cuales se han estudiado en modelos humanos y de ratón [Horton, et al. *J. Clin. Invest.* (2002) 109:9, pp 1125-1131], además de *Drosophila* [Rawson. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* (2003) 4:8, pp 631-640].

25 Estudios recientes también han presentado un enlace entre la regulación por incremento de la síntesis de lípidos y cáncer de próstata [Suburu, et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* (2012) 98:0, pp 1-10]. El desplazamiento metabólico de metabolismo catabólico a anabólico es un distintivo de las células cancerosas. Muchos cánceres requieren síntesis de ácidos grasos, y otros lípidos tales como colesterol y andrógenos participan en cáncer de próstata. SREBP-1c es el principal regulador transcripcional de las enzimas en la vía de síntesis de ácidos grasos, y su expresión puede estimularse por andrógenos y factor de crecimiento epidérmico (EGF) en células de cáncer de próstata. La expresión en exceso de SREBP-1c es suficiente para producir tumorigenicidad e invasión de células de cáncer de próstata. SREBP-1 también puede aumentar la expresión de NOX5, un productor importante de especies reactivas de oxígeno (ROS) y regulador del crecimiento de células de cáncer de próstata [Brar, et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* (2003) 285:2, pp C353-369; Huang, et al. *Mol. Cancer Res.* (2012) 10:1, pp 133-142; Huang, et al. *Cancer Research* (2012) 72:8, SUPPL. 1; Huang, et al. *Mol. Cancer Res.* (2014) 13:4, pp 855-866].

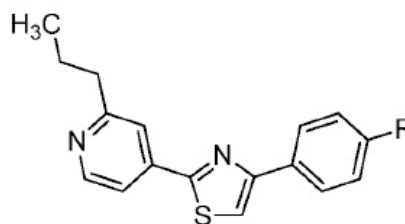
30 SREBP-2, un regulador de la síntesis de andrógenos, también es auto-regulado por andrógenos, que demuestra un circuito de retroalimentación directa para la regulación de la producción de andrógenos. La expresión de SREBP-2 aumenta durante la progresión de la enfermedad y es significativamente más alta después de la castración. Este factor de transcripción también carece de su inhibición de la retroalimentación en células de cáncer de próstata, que implica una función para la síntesis de colesterol y andrógenos en cáncer de próstata [Eberle, et al. *Biochimie* (2004) 86:11, pp 839-848; Ettinger, et al. *Cancer Res.* (2004), 64:6, pp2212-2221; Chen, et al. *Int. J. Cancer* (2001), 91:1, pp 41-45].

40 El bloqueo de las funciones de SREBP asociado a estados de enfermedad, por tanto, representa un enfoque terapéutico importante para limitar la síntesis de lípidos/colesterol en la producción de membrana que se produce en enfermedades metabólicas y en la progresión de cáncer, además de en la patogénesis viral [Naar, et al. *Clin. Lipidol.* (2012) 7:1, pp 27-36]. Agentes terapéuticos de molécula pequeña que afectan los reguladores metabólicos tales como mTOR, AMPK o SIRT1, que incluyen rapamicina, metformina, o resveratrol, respectivamente, pueden afectar la actividad transcripcional de SREBP. Recientemente, se ha encontrado que dos moléculas pequeñas no de esterol, fatostatina y betulina, inhiben el procesamiento de SREBP [Kamisuki, et al. *Chem. Biol.* (2009) 16:8, pp 882-892; Tang, et al. *Cell. Metab.* (2011) 13:1, pp 44-56]. Se han presentado métodos para el tratamiento de cánceres que tienen una mutación p53, tales como células de cáncer de mama, usando inhibidores de SREBP [Freed-Pastor, et al. *Publicación PCT WO2013-11007A1*].

50 Se han descrito recientemente análogos de fatostatina como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos metabólicos [Uesugi, et al., *patente de EE.UU. N.º 8.207.196*]. Compuestos clave presentados en el presente documento están basados aproximadamente en la fórmula X:



Fatostatina



Fórmula X

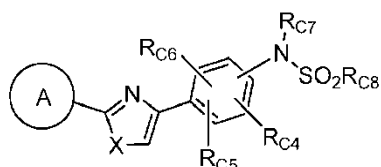
en la que R es H, F, Cl, Br, OBz, OH, OCH₃, OCH₂CO₂Me, OCH₂CO₂H, NH₂, NHiPr, NHCOCH₃, NHSO₂Me, NH[bencilo], NH[ciclopropilo], NH[terc-butiloxicarbonilo], NH[ciclohexilo], NH[tosilo], NH[quinolin-8-ilo] y NH[tiofen-2-ilo]. En particular, se ha descrito un compuesto (FGH10019), el derivado de metanosulfonamida de fatostatina anterior en la que R es NHSO₂Me, como candidato de partida [Kamisuki, et al. *J. Med. Chem.* (2011) 54:13, pp 4923-4927].

Breve resumen de la invención

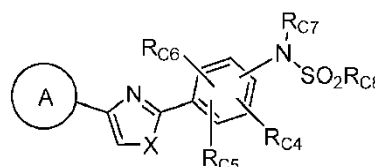
La presente divulgación se refiere generalmente a agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, trastornos metabólicos y pancreatitis. La presente divulgación proporciona compuestos y métodos de uso de aquellos compuestos para tratar trastornos hiperproliferativos benignos y malignos, además de trastornos metabólicos y pancreatitis, como se describe a continuación. Los compuestos de la invención también pueden encontrar uso en el tratamiento de cáncer.

En el presente documento se presentan compuestos novedosos que llevan un resto perhaloalquilsulfonamida. Tales compuestos, además de ser inhibidores de SREBP altamente eficaces, también están inesperadamente altamente biodisponibles *in vivo*. Compuestos heteroaromáticos que llevan grupos sulfonamida tienen tendencia a varios estados iónicos, basados en los valores de pKa inherentes. Cuando se ponen en disolución acuosa, podrían existir en formas neutras, de ión bipolar o aniónicas dependientes del pH de esa disolución. Cada una de estas formas puede tener solubilidad espectacularmente diferente, y se requieren estudios de formulación farmacéutica complejos para maximizar la exposición *in vivo*. Tales estudios podrían necesitar dispersiones sólidas, micronización, coprecipitación, selección con sales, emulsionantes de lípidos, codisolventes, vehículos de complejación, excipientes potenciadores de la solubilidad, y similares, cada uno de los cuales presenta sus propios retos, requisitos de recursos e impredecibilidad [véase, por ejemplo, Julémont, et al. *J. Med. Chem.* (2004) 47:27, pp6749-6759; Anand, et al. *Publicación de patente de EE.UU. US2014-128431A1*; Patel, et al. *Publicación PCT WO2000-072884*]. Las perhaloalquilsulfonamidas tienen, en general, un pKa más bajo y acidez más alta con respecto a las alquilsulfonamidas no fluoradas, con un potencial para formar el anión a pH fisiológico, dependiendo de la restante funcionalidad en la molécula. Esta impredecibilidad de cómo los compuestos que contienen perhaloalquilsulfonamida pueden formularse como productos farmacéuticos normalmente los hace poco atractivos para el químico médico experto. Como se presenta en el presente documento, la alta biodisponibilidad de los compuestos de la invención se atribuye a los valores de pKa inesperadamente bajos encontrados para los compuestos, que les proporciona características óptimas para aplicaciones terapéuticas.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

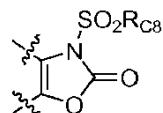
A es o bien:

i. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno solo un anillo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR₁₀R₁₁ y -CONR₁₀R₁₁; o

ii. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno más de un anillo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3

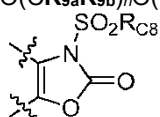
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR_{10R11} y -CONR_{10R11};

5 Cada **R_{c4}**, **R_{c5}** y **R_{c6}** es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, -CO₂H, -CONR_{10R11} o -NHCONH₂;



o se toma con **R_{c7}** para formar el resto ;

10 **R_{c7}** es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10R11}, -CO₂-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-alquilo, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{c8}; o se toma con uno de **R_{c4}**, **R_{c5}** o **R_{c6}**



para formar el resto ;

15 **R_{c8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

20 **R_{c8'}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

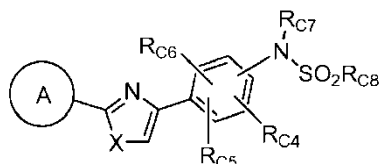
Cada **R_{9a}** y **R_{9b}**, donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

25 **R₁₀** y **R₁₁** son independientemente hidrógeno, -SO₂R_{c8}, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una 1λ⁶,2-tiazolidin-1,1-diona, una 1,2λ⁶,3-oxatiazolidin-2,2-diona, o una 1λ⁶,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona;

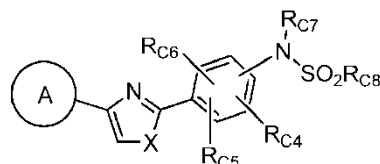
X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3.

30 En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (IIa) o (IIb):



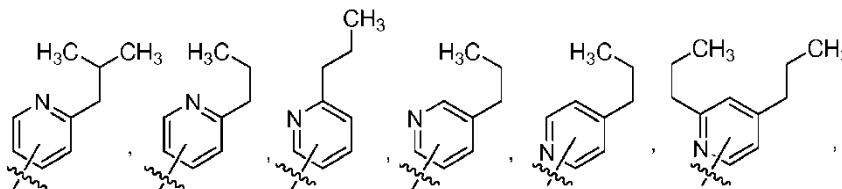
(IIa)

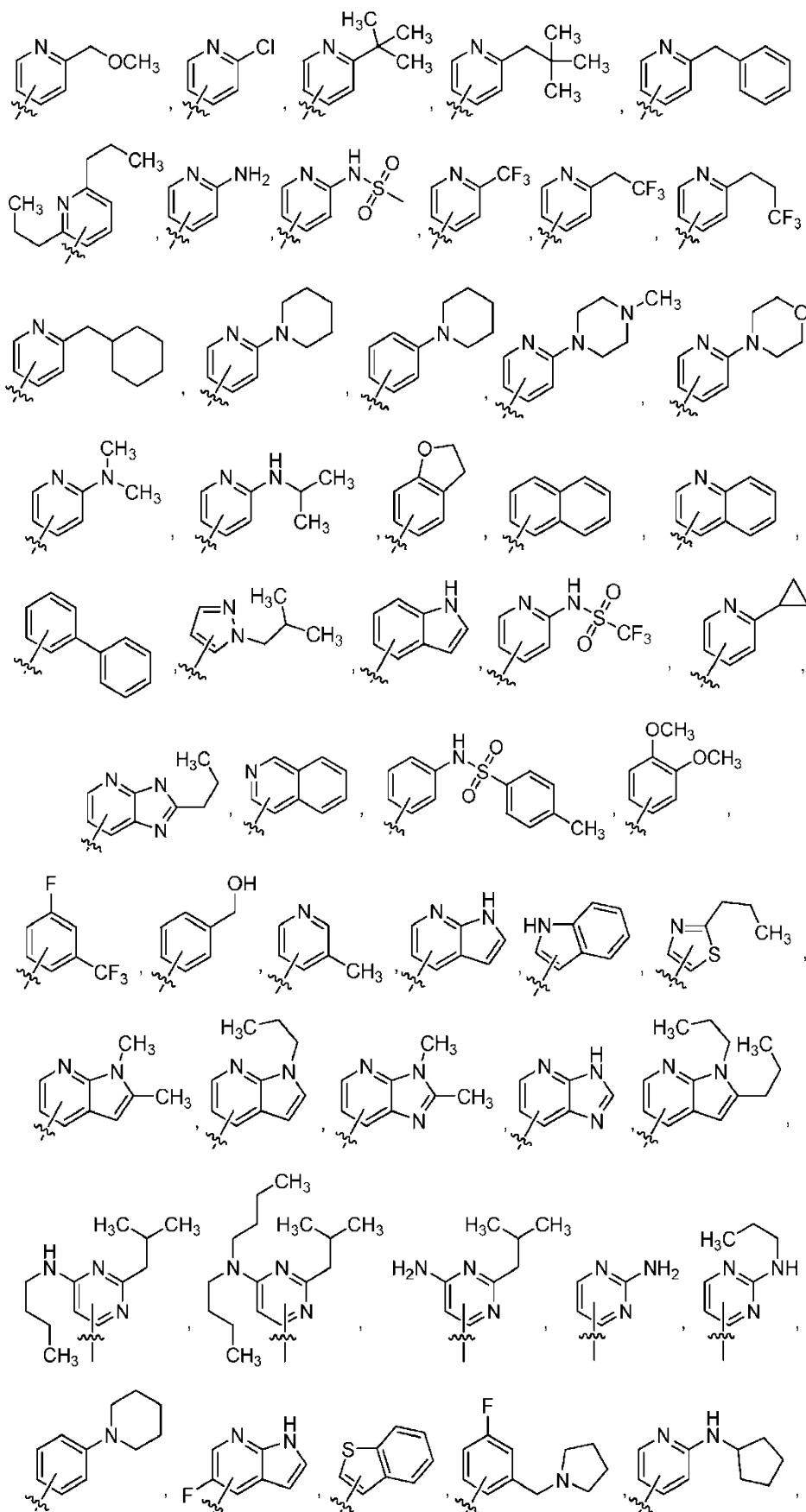


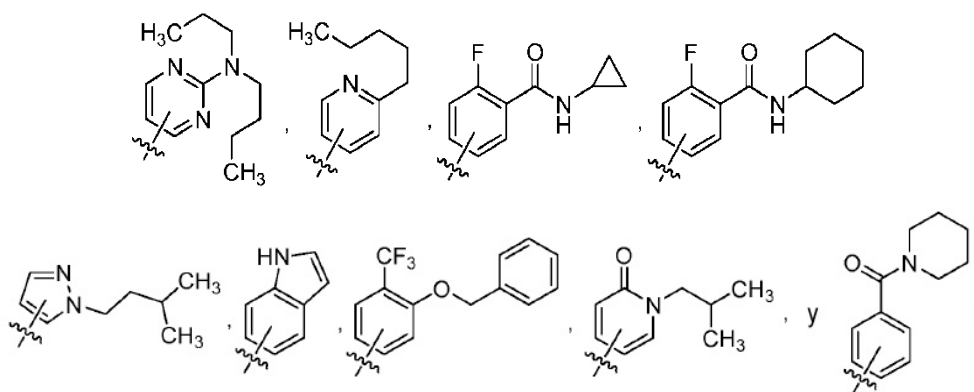
(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:

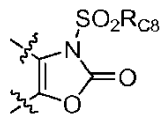






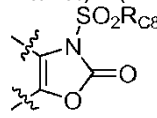
en las que el anillo que contiene X está unido al anillo A en cualquier posición disponible en el anillo A;

5 Cada **R_{c4}**, **R_{c5}** y **R_{c6}** es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquinilo C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹ o -NHCONH₂;



o se toma con **R_{c7}** para formar el resto ;

10 **R_{c7}** es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, -(CR^{9a}R^{9b})_mNR¹⁰R¹¹, -CO₂-alquilo, -(CR^{9a}R^{9b})_mO-alquilo, -(CR^{9a}R^{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR^{9a}R^{9b})_mO(CR^{9a}R^{9b})_nO-alquilo, -(CR^{9a}R^{9b})_mO(C=O)-alquilo, -(CR^{9a}R^{9b})_mO(CR^{9a}R^{9b})_nO(C=O)-alquilo, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R^{c8}; o se



toma con uno de **R_{c4}**, **R_{c5}** o **R_{c6}** para formar el resto ;

15 **R_{c8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

20 **R_{c8'}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

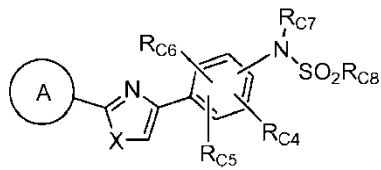
20 Cada **R_{9a}** y **R_{9b}**, donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

25 **R¹⁰** y **R¹¹** son independientemente hidrógeno, -SO₂R^{c8}, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una 1λ⁶,2-tiazolidin-1,1-diona, una 1,2λ⁶,3-oxatiazolidin-2,2-diona, o una 1λ⁶,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona;

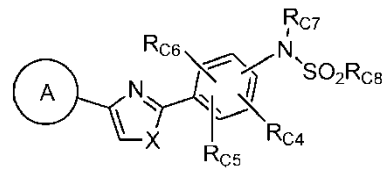
X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR^B en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3.

30 En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (IIa) o (IIb):



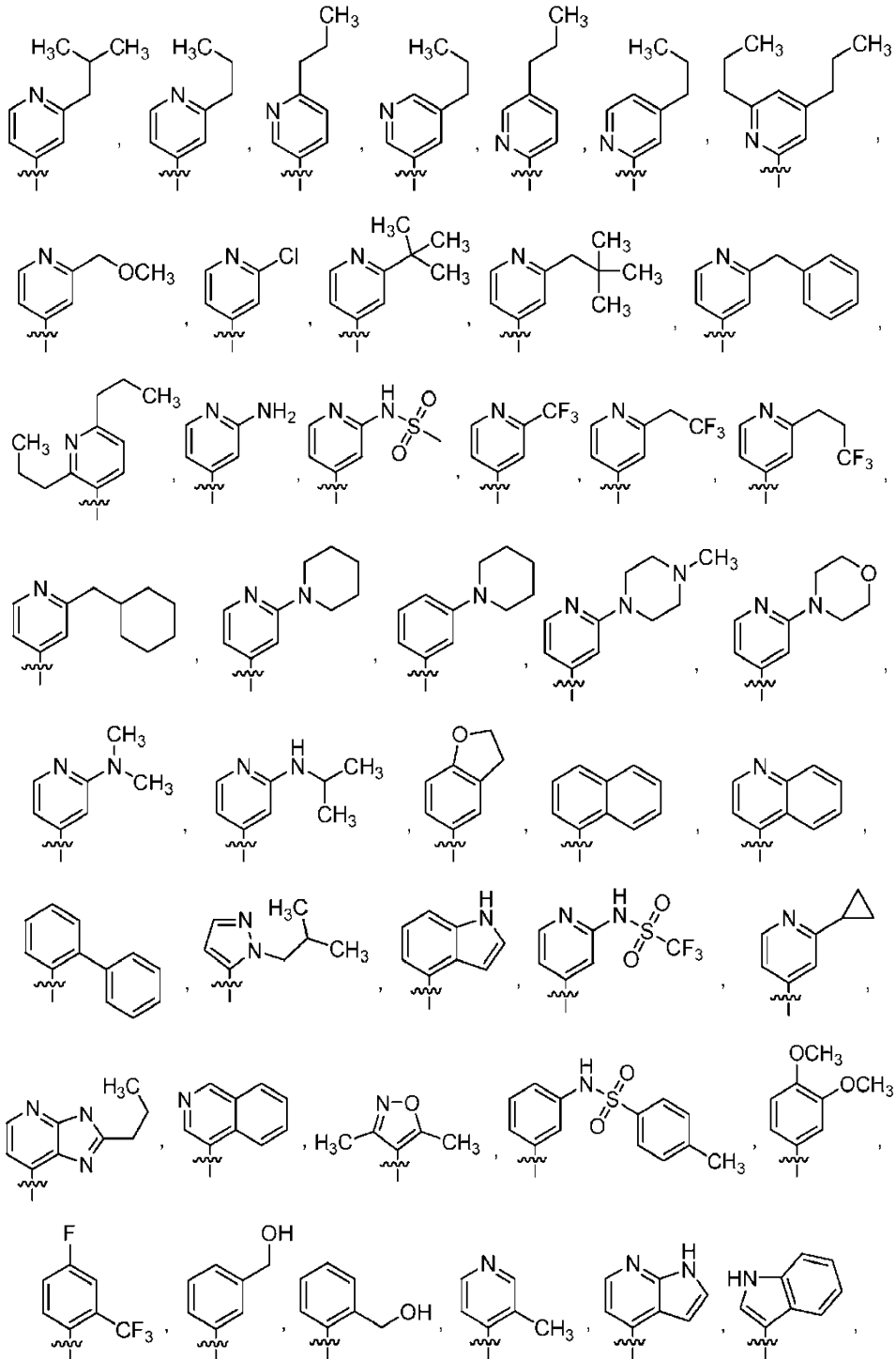
(IIa)

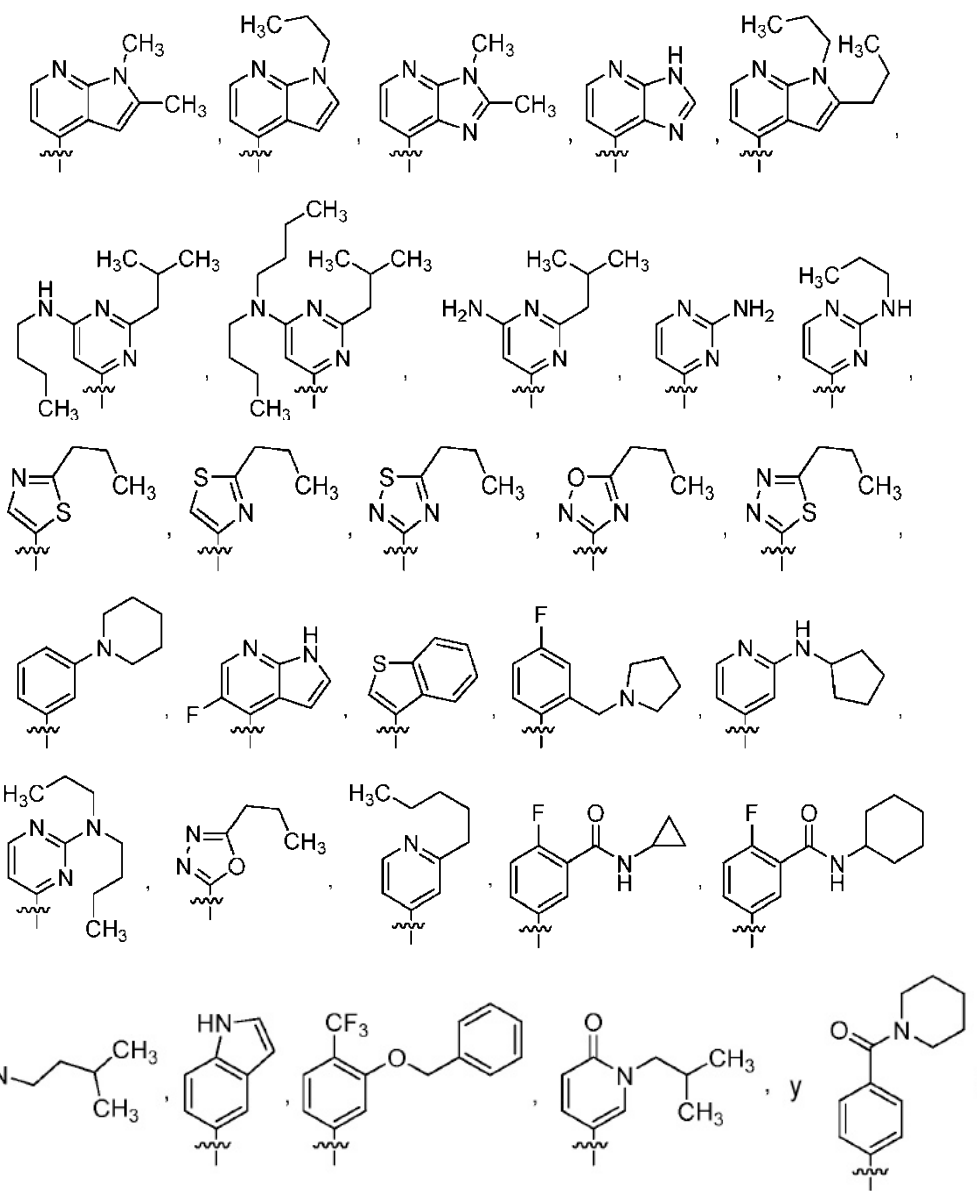


(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:

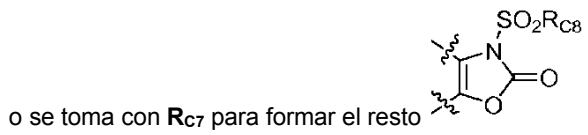




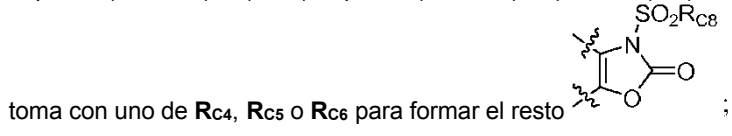
5

Cada R_{c4} , R_{c5} y R_{c6} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, $-CO_2H$, $-CONR_{10}R_{11}$ o $-NHCONH_2$;

10



R_{c7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10}R_{11}$, $-CO_2$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)$ -alquilo, $-(C=O)CH=CH_2$, $-SO_2R_{c8}$; o se



15

R_{c8} es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

R_{C8} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

5 Cada **R_{9a}** y **R_{9b}**, donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

R10 y **R11** son independientemente hidrógeno, -SO₂**R_{C8}**, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una 1λ⁶,2-tiazolidin-1,1-diona, una 1,2λ⁶,3-oxatiazolidin-2,2-diona, o una 1λ⁶,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona;

X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o **NR_B** en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3.

15 En un aspecto, los compuestos de invención se describen en la Tabla 1, tal como un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los Compuestos N.º 1 a 152; o una sal, solvato, profármaco o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), o (IIb), o cualquier variación descrita en el presente documento, o una sal de los mismos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Adicionalmente, se proporciona un kit, que comprende un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación descrita en el presente documento, o una sal del mismo, e instrucciones para su uso.

25 Adicionalmente, se describen métodos de tratamiento de uno o más de los siguientes: trastornos hiperproliferativos, trastornos metabólicos y/o pancreatitis en individuos en necesidad de los mismos, tales como seres humanos, que comprenden administrar a un individuo en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), o (IIb), o cualquier variación descrita del mismo en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Adicionalmente, se describen métodos de tratamiento de cualquier enfermedad o afección para la que la modulación de SREBP se cree que es o es beneficiosa, que comprende administrar a un individuo en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa), o (IIb), o cualquier variación descrita del mismo en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1. Transferencias Western y curvas de respuesta a dosis, con valores de CI_{50} , del compuesto N.º 37 en células HepG2: viabilidad celular y escisión de SREBP-2.

FIG. 2. Gráfico que muestra el efecto del Compuesto N.º 37 en un xenoinjerto humano de LnCap.

35 **FIG. 3.** Datos de CI_{50} del panel de líneas celulares para el Compuesto N.º 37.

FIG. 4A. Parámetros farmacocinéticos para el Compuesto N.º 37 (ratón).

FIG. 4B. Parámetros farmacocinéticos para el Compuesto N.º 37 (perro).

FIG. 5. Gráfico que muestra el efecto del Compuesto N.º 37 sobre un xenoinjerto MDA-MB-453 *in vivo* humano.

40 **FIGS. 6A-B.** Gráfico que muestra el efecto del Compuesto N.º 37 sobre un xenoinjerto de LNCaP *in vivo* humano: **FIG. 6A**, volumen del tumor a tres concentraciones. **FIG. 6B**, múltiplo de variación del volumen del tumor a varias dosis.

Descripción detallada

Definiciones

45 Para su uso en el presente documento, a menos que se indique claramente de otro modo, el uso de los términos "un", "una" y similares se refiere a uno o más.

Como se usa en el presente documento, referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro por sí mismo. Por ejemplo, descripción con referencia a "aproximadamente X" incluye descripción de "X".

"Alquilo" se refiere a e incluye estructuras de hidrocarburo univalentes lineales o ramificadas saturadas y combinaciones de las mismas. Grupos alquilo particulares son aquellos que tiene 1 a 6 átomos de carbono (un "alquilo C1-C6"). Cuando se nombra un resto de alquilo que tiene un número específico de carbonos, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos pretenden estar englobados y descritos; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo; "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, *t*-butilo, *n*-heptilo, octilo, y similares.

"Alqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado que tiene al menos un sitio de insaturación olefínica (es decir, que tiene al menos un resto de fórmula C=C) y preferentemente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, eteno "-CH=CH₂", -CH₂-CH=CH-CH₃ y -CH=CH-CH=CH₂.

"Alquino" se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado que tiene al menos un sitio de insaturación acetilénica (es decir, que tiene al menos un resto de fórmula C≡C) y preferentemente que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente 2 a 8 átomos de carbono y similares. Ejemplos de alquino incluyen, pero no se limitan a, etino "-C≡CH", -CH₂-C≡C-CH₃ y -C≡C-C≡H.

"Cicloalquilo" se refiere a e incluye estructuras de hidrocarburo univalentes cíclicas. Cicloalquilo puede consistir en un anillo, tal como ciclohexilo, o múltiples anillos, tales como adamantilo. Un cicloalquilo que comprende más de un anillo puede estar condensado, ser espiro o unido por puentes, o combinaciones de los mismos. Un cicloalquilo preferido es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 13 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo más preferido es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono anulares (un "cicloalquilo C3-C6"). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, decahidronaftalenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

"Cicloalqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado dentro de un cicloalquilo que tiene al menos un sitio de insaturación olefínica (es decir, que tiene al menos un resto de fórmula C=C). Cicloalqueno puede consistir en un anillo, tal como ciclohexilo, o múltiples anillos, tales como norborneno. Un cicloalqueno más preferido es un hidrocarburo cíclico insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares (un "cicloalqueno C₃-C₈"). Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, y similares.

"Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un grupo no aromático saturado o insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, y que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno, y similares. Un heterociclo que comprende más de un anillo puede estar condensado, ser espiro o unido por puentes, o cualquier combinación de los mismos. En sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser arilo o heteroarilo. Un heterociclo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es aromático puede conectarse a la estructura parental ya sea en una posición aromática no de anillo o en una posición aromática de anillo. En una variación, un heterociclo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo no anillo.

"Arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden o pueden no ser aromáticos. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Grupos arilo particulares son aquellos que tiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares (es decir, anillo) (un "arilo C₆-C₁₄"). Un grupo arilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es no aromático puede conectarse a la estructura parental en cualquier posición de anillo aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo arilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es no aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático.

"Heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cíclico aromático insaturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono anulares (es decir, anillo) y al menos un heteroátomo anular, que incluye, pero no se limita a, heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo puede tener un único anillo (por ejemplo, piridilo, furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotieno) cuyos anillos condensados pueden o pueden no ser aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Grupos heteroarilo particulares son anillos de 5 a 14 miembros que tienen 1 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, anillo) y 1 a 6 heteroátomos anulares (es decir, anillo) independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; anillos de 5 a 10 miembros que tienen 1 a 8 átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillos de 5, 6 o 7 miembros que tienen 1 a 5 átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una variación, heteroarilo incluye anillos de 5, 6 o 7 miembros aromáticos monocíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra variación, heteroarilo incluye anillos aromáticos policíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono anulares y 1 a 6 heteroátomos anulares independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es no aromático puede

conectarse a la estructura parental en cualquier posición de anillo aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo es no aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático.

5 "Alcoxi" se refiere al grupo alquil-O-, que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

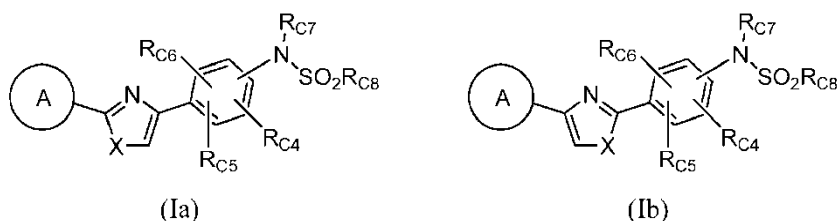
"Hidroxiarilo" se refiere al grupo alquil-OH, que incluye, a modo de ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxiprop-1-ilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, y similares.

10 "Halógeno" se refiere a elementos de la serie del grupo 17 que tienen número atómico 9 a 85. Grupos halo preferidos incluyen los radicales de flúor, cloro, bromo y yodo. Donde un resto está sustituido con más de un halógeno, puede denominarse usando un prefijo correspondiente al número de restos de halógeno unidos, por ejemplo, dihaloarilo, dihaloarilo, trihaloarilo, etc., se refieren a arilo y arilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero necesariamente no son el mismo halógeno; así 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance de dihaloarilo. Un grupo arilo en el que cada H está sustituido con un grupo halo se denomina un "perhaloarilo." Un grupo alqueno en el que cada H está sustituido con un grupo halo se denomina un "perhaloalqueno". Un grupo alqueno en el que cada H está sustituido con un grupo halo se denomina un "perhaloalqueno". Un grupo perhaloarilo preferido es trifluoroarilo (-CF₃). Similarmente, "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que un halógeno toma el sitio de cada H en el hidrocarburo que constituye el resto arilo del grupo alcoxi. Un ejemplo de un grupo perhaloalcoxi es trifluorometoxi (-OCF₃).

20 Todos y cada uno de los estereoisómeros, que incluyen isómeros geométricos (isómeros *cis/trans* o *E/Z*), tautómeros, sales, N-óxidos, y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento, puede usarse en los métodos desvelados. La presente divulgación también proporciona métodos de preparación de tales compuestos.

Compuestos

25 En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (Ia) o (Ib):



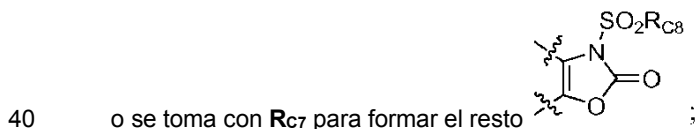
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

A es o bien:

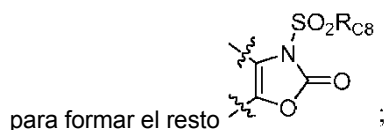
30 i. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno solo un anillo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR_{10R11} y -CONR_{10R11}; o

35 ii. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno más de un anillo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR_{10R11} y -CONR_{10R11};

Cada R_{6c4}, R_{6c5} y R_{6c6} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alqueno C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, -CO₂H, -CONR_{10R11} o -NHCONH₂;



R_{6c7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10R11}, -CO₂-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-alquilo, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{6c8}; o se toma con uno de R_{6c4}, R_{6c5} o R_{6c6}



R_{c8} es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

R_{c8'} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

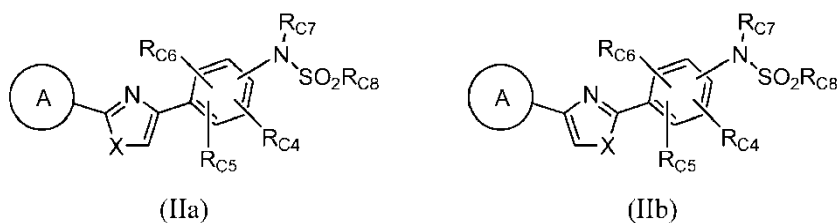
Cada **R_{9a}** y **R_{9b}**, donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

R₁₀ y **R₁₁** son independientemente hidrógeno, -SO₂R_{c8}, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una 1λ⁶,2-tiazolidin-1,1-diona, una 1,2λ⁶,3-oxatiazolidin-2,2-diona, o una 1λ⁶,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona;

X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o **NR_B** en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

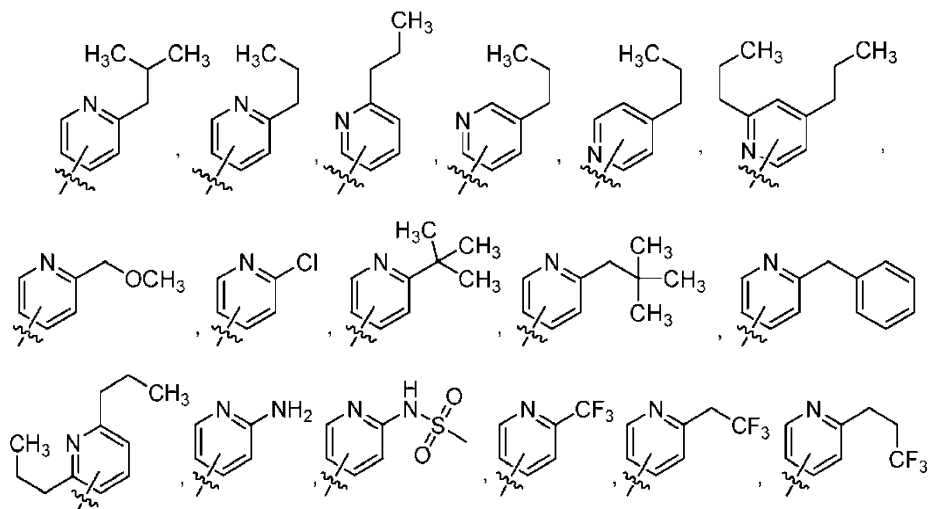
Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3.

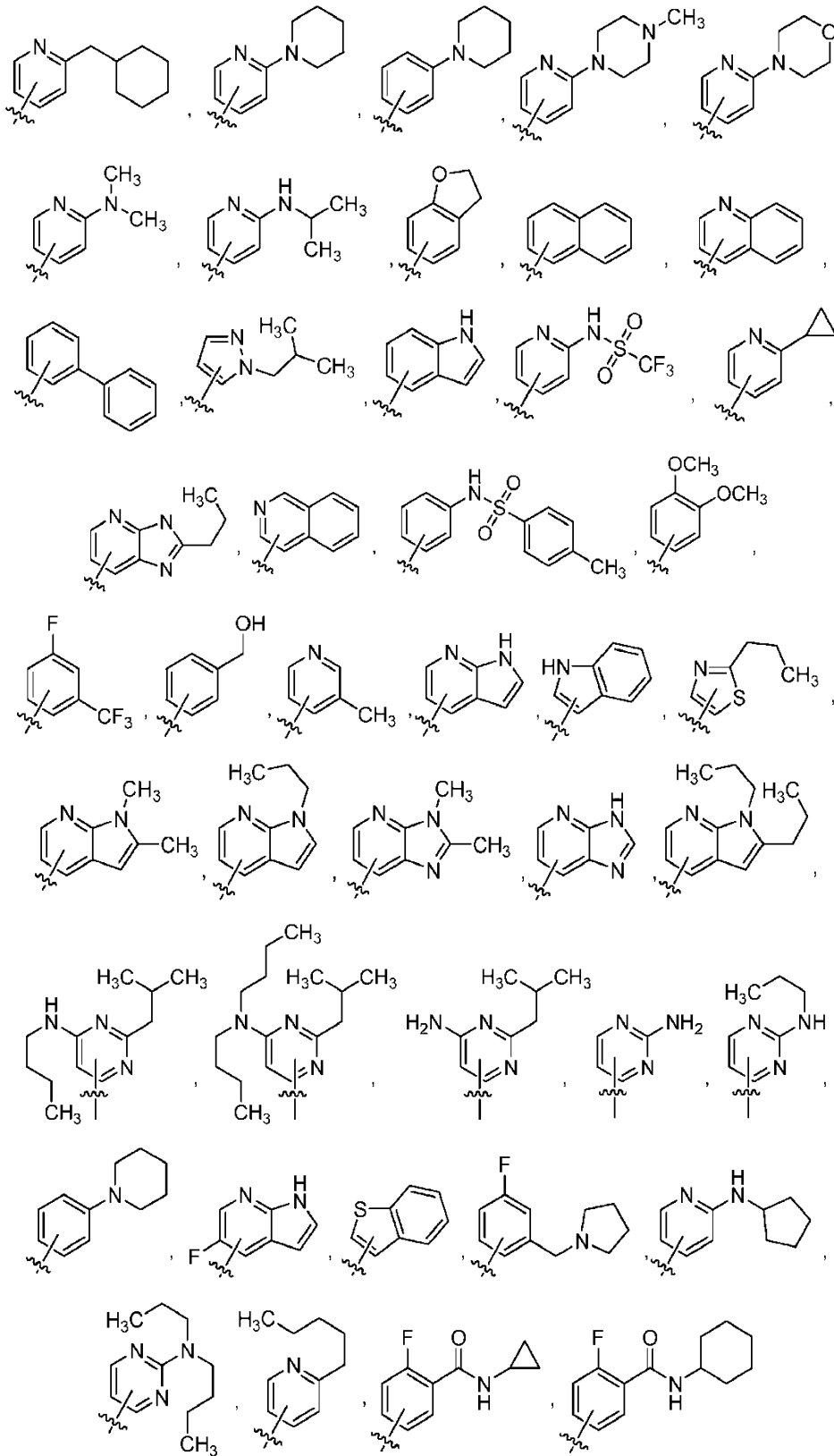
En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (IIa) o (IIb):

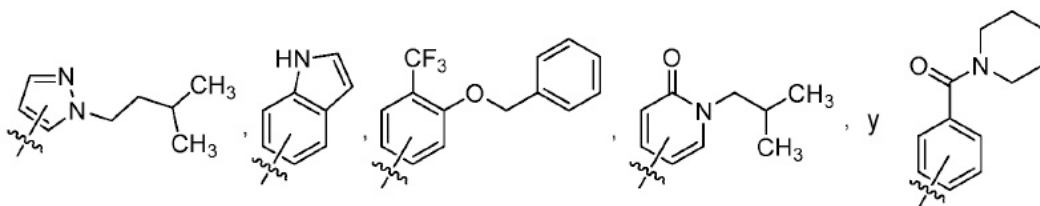


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



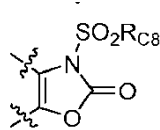




en la que el anillo que contiene X está unido al anillo A en cualquier posición disponible en el anillo A;

Cada R_{c4} , R_{c5} y R_{c6} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquinilo C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, $-CO_2H$, $-CONR_{10}R_{11}$ o $-NHCONH_2$;

5

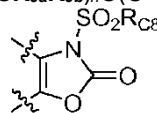


o se toma con R_{c7} para formar el resto ;

R_{c7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10}R_{11}$, $-CO_2$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)$ -alquilo, $-(C=O)CH=CH_2$, $-SO_2R_{c8}$; o se

10

toma con uno de R_{c4} , R_{c5} o R_{c6} para formar el resto ;



R_{c8} es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

15

R_{c8} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

Cada R_{9a} y R_{9b} , donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

20

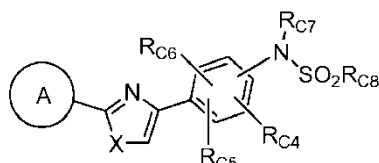
R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, $-SO_2R_{c8}$, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una $1\lambda^6,2$ -tiazolidin-1,1-diona, una $1,2\lambda^6,3$ -oxatiazolidin-2,2-diona, o una $1\lambda^6,2,5$ -tiadiazolidin-1,1-diona;

25

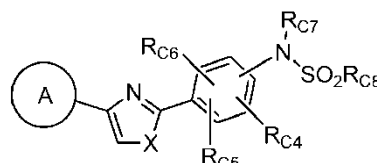
X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

Cada m y n es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento entran dentro de las fórmulas (IIa) o (IIb):



(IIa)

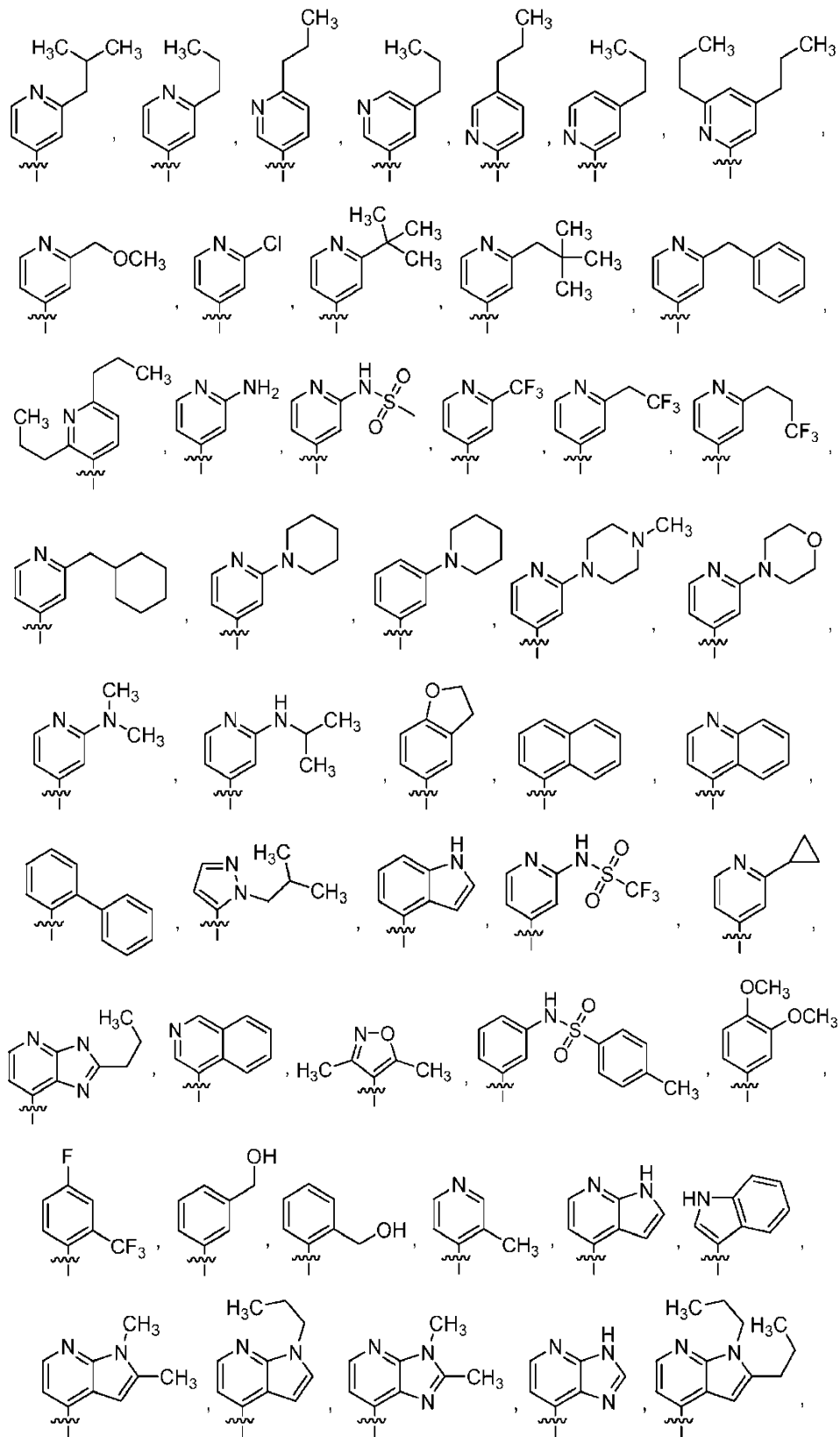


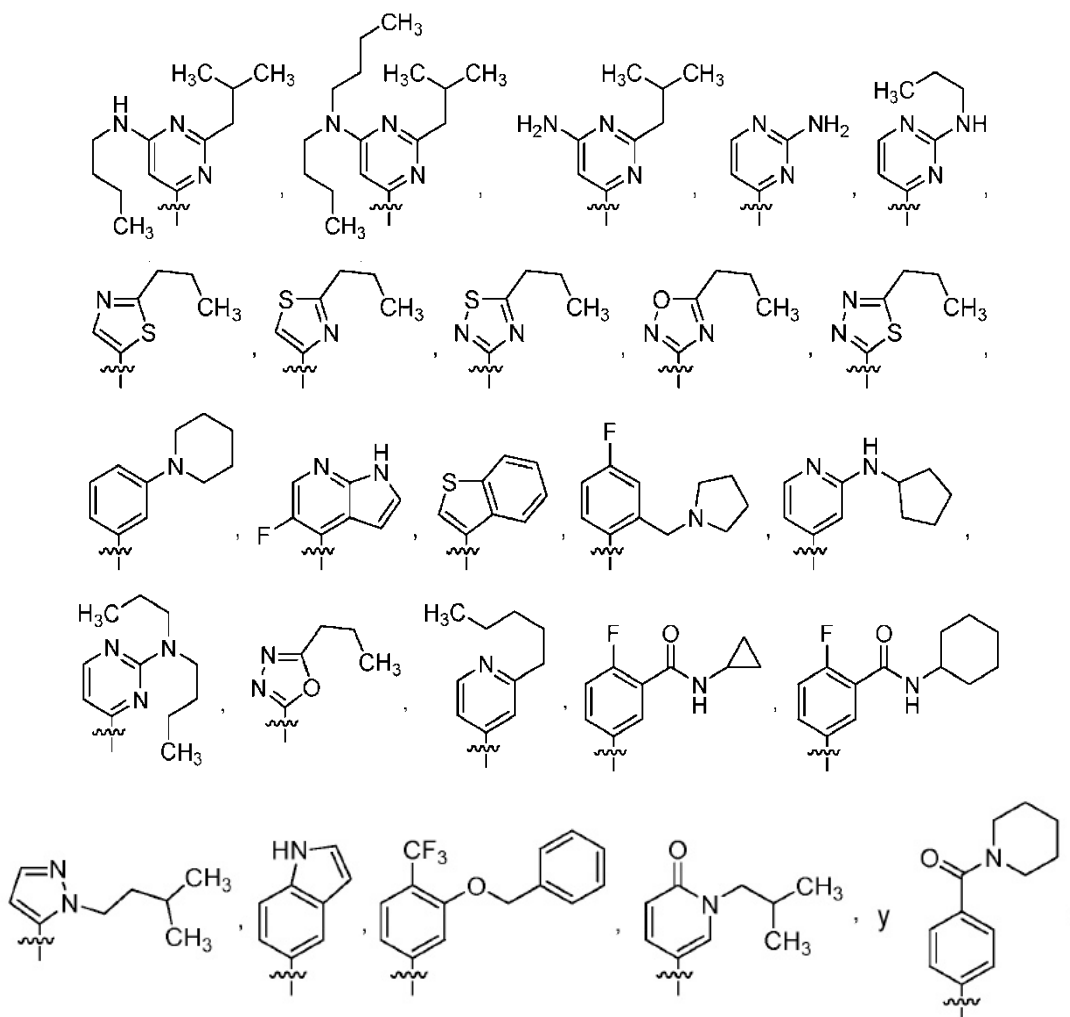
(IIb)

30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

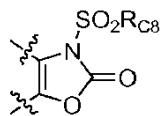
A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:





5

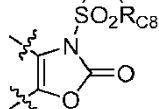
Cada R_{c4} , R_{c5} y R_{c6} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, $-CO_2H$, $-CONR_{10R11}$, o $-NHCONH_2$;



o se toma con R_{c7} para formar el resto ;

10

R_{c7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10R11}$, $-CO_2$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)$ -alquilo, $-(C=O)CH=CH_2$, $-SO_2R_{c8}$; o se



toma con uno de R_{c4} , R_{c5} o R_{c6} para formar el resto ;

15

R_{c8} es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

20

R_{c8} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

Cada R_{9a} y R_{9b} , donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

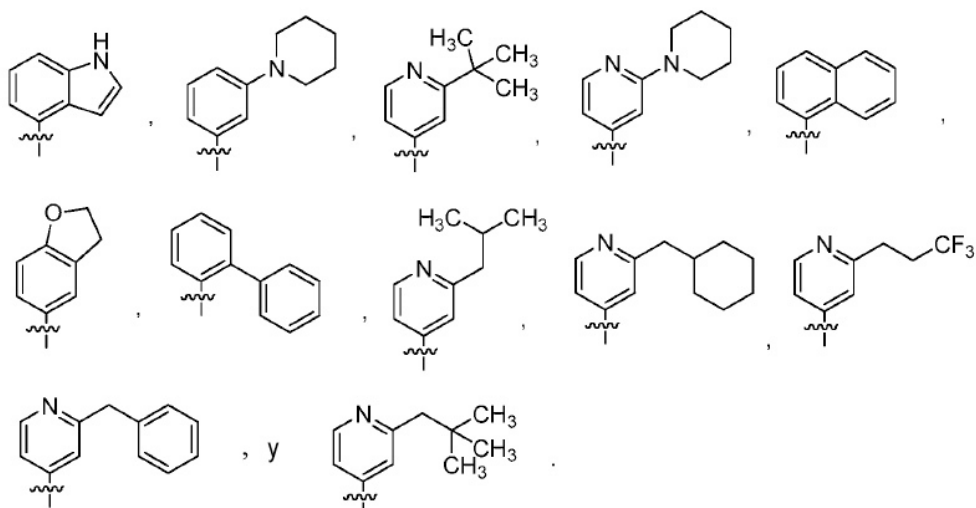
5

R10 y **R11** son independientemente hidrógeno, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{C8}}$, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una $1\lambda^6,2$ -tiazolidin-1,1-diona, una $1,2\lambda^6,3$ -oxatiazolidin-2,2-diona, o una $1\lambda^6,2,5$ -tiazolidin-1,1-diona;

X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_{B} en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

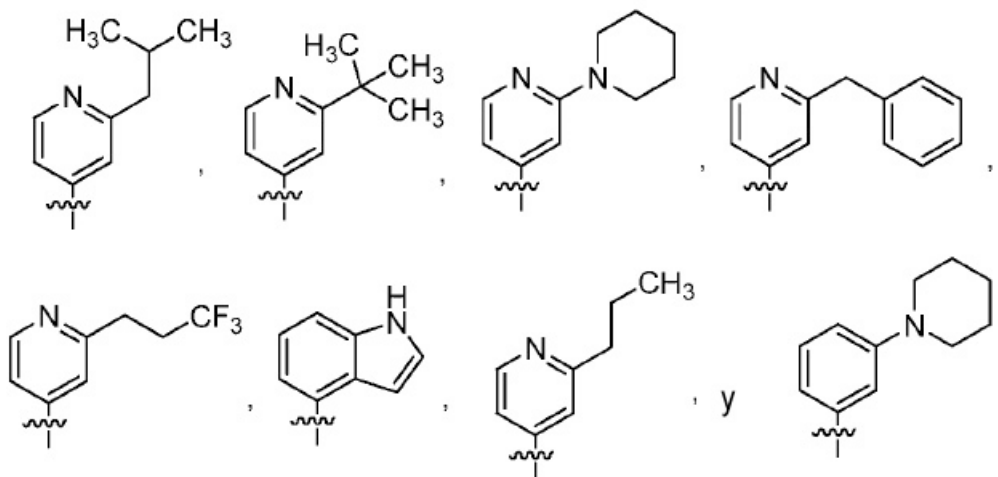
Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3.

En algunas variaciones de las fórmulas (IIa) o (IIb), A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



10

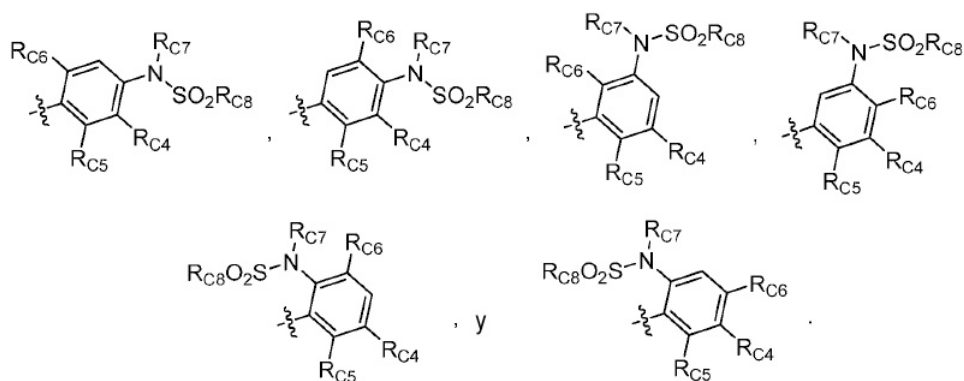
En algunas variaciones de las fórmulas (IIa) o (IIb), A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



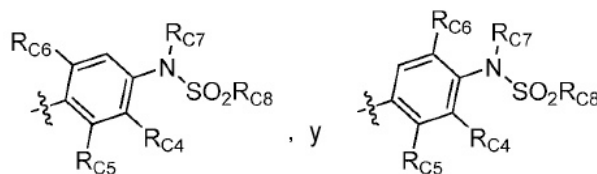
15

En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), X es S. En algunas variaciones, X es O. En algunas variaciones, X es NR_{B} , en la que **R_B** es hidrógeno. En algunas variaciones, X es NR_{B} , en la que **R_B** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En estas variaciones, **R_B** es un alquilo C1-C6 lineal seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo. En variaciones particulares, **R_B** es metilo. En algunas variaciones, **R_B** es un alquilo C1-C6 ramificado seleccionado de iso-propilo, iso-pentilo y terc-butilo.

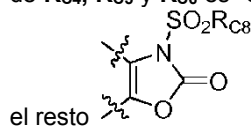
En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), el anillo de fenilo que contiene los grupos **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}** y $-\text{NR}_{\text{C7}}\text{SO}_2\text{R}_{\text{C8}}$, es un resto seleccionado de:



En variaciones particulares de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ es un resto seleccionado de:



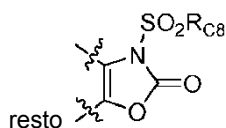
- 5 En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es hidrógeno. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es halógeno. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es CN. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es CF_3 . En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es OH. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es alquilo C1-C3 lineal o ramificado. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es alqueno C2-C3. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es alquino C2-C3. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es cicloalqueno C3-C6. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es alcoxi C1-C3 lineal o ramificado. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es $-CON(CH_3)_2$. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es $-CO_2H$. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es $-CONH_2$. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es $-NHCONH_2$. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es $-CONHCH_3$. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} se toma con R_{C7} para formar



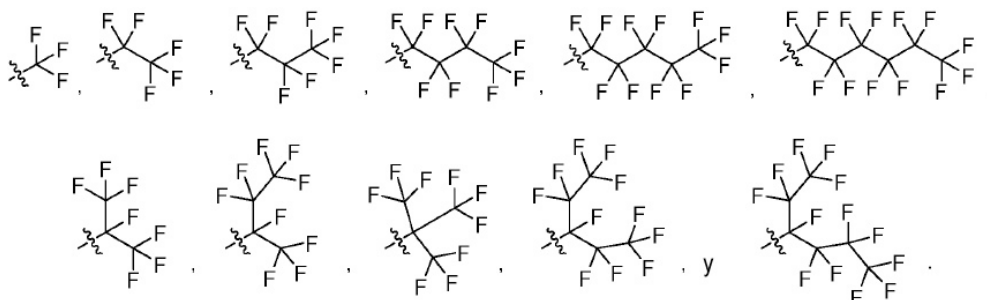
- 20 En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es hidrógeno. En algunas variaciones, dos de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son hidrógeno. En algunas variaciones, cada uno R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es hidrógeno. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es metoxi. En algunas variaciones, uno o más de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es OH.

- 25 En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es halógeno. En algunas variaciones, dos de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son halógeno. En algunas variaciones, cada R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es halógeno. En algunas variaciones, uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es hidrógeno, y los dos restantes de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son halógeno. En algunas variaciones, dos de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son hidrógeno, y el restante de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es halógeno. En algunas variaciones, R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son cada uno halógeno. En algunas realizaciones, uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es flúor, cloro o bromo. En algunas realizaciones, dos de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son flúor, cloro o bromo. En algunas realizaciones, uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es cloro. En algunas realizaciones, uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es cloro y uno de R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} es bromo. En algunas realizaciones, R_{C4} es cloro. En algunas realizaciones, R_{C5} es cloro. En algunas realizaciones, R_{C6} es cloro. En algunas realizaciones, R_{C4} es bromo. En algunas realizaciones, R_{C5} es bromo.

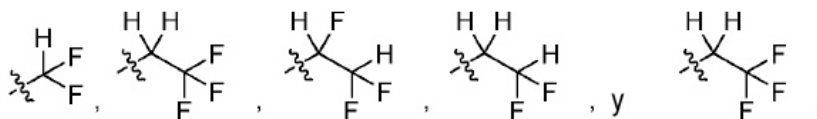
- 30 En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), R_{C7} es hidrógeno. En algunas variaciones, R_{C7} es alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, R_{C7} es hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10}R_{11}$. En algunas variaciones, R_{C7} es $-CO_2$ -Alquilo. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mO$ -alquilo. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -alquilo. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -alquilo. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)$ -alquilo. En algunas variaciones, R_{C7} es $-(C=O)CH=CH_2$. En algunas variaciones, R_{C7} es $-SO_2R_{C8}$. En algunas variaciones, R_{C7} se toma con uno de R_{C4} , R_{C5} o R_{C6} para formar el



5 En todas las realizaciones, **R_{c8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquenilo C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alquenilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el perhaloalquilo C1-C6 es un perfluoroalquilo C1-C6. En algunas realizaciones, el perfluoroalquilo C1-C6 está seleccionado de

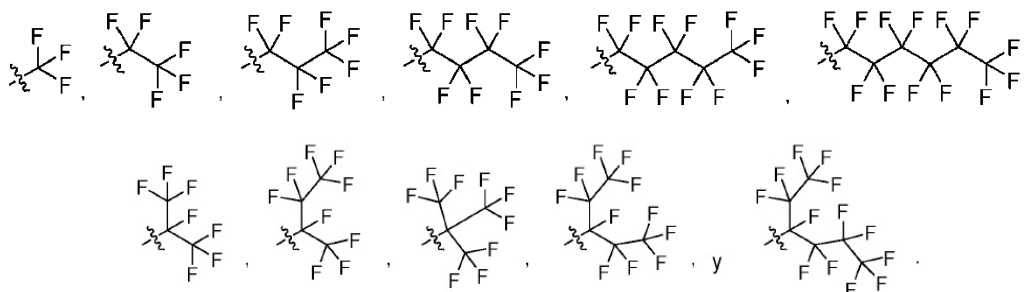


10 En realizaciones preferidas, el perfluoroalquilo C1-C6 es -CF₃. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos dos átomos de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** está seleccionado de:

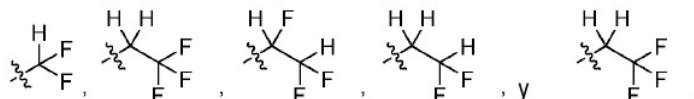


15 En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un perhaloalquenilo C2-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificada. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquenilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno.

20 En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquenilo C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alquenilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el perhaloalquilo C1-C6 es un perfluoroalquilo C1-C6. En algunas realizaciones, el perfluoroalquilo C1-C6 está seleccionado de



25 En realizaciones preferidas, el perfluoroalquilo C1-C6 es -CF₃. En algunas realizaciones, **R_{c8}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos dos átomos de halógeno. En algunas realizaciones, **R_{c8}** está seleccionado de:



En algunas realizaciones, R_{C8} es un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, R_{C8} es un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, R_{C8} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, R_{C8} es un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, R_{C8} es un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno.

5

En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), ambos de R_{9a} y R_{9b} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{9a} es hidrógeno, y R_{9b} es alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, ambos de R_{9a} y R_{9b} son alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas realizaciones, R_{9a} es hidrógeno y R_{9b} es metilo.

10

En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), uno o ambos de R_{10} y R_{11} son hidrógeno. En algunas variaciones, uno o ambos de R_{10} y R_{11} son alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, uno o ambos de R_{10} y R_{11} son alqueno C2-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, uno o ambos de R_{10} y R_{11} son cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, uno o ambos de R_{10} y R_{11} son cicloalqueno C3-C6.

15

En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un pirrolidin-2-ona o pirrolidin-3-ona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una piperidin-2-ona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una piperidin-3-ona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una piperidin-4-ona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una oxazolidinona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una oxazinanona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una imidazolidinona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una $1\lambda^6,2$ -tiazolidin-1,1-diona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una $1,2\lambda^6,3$ -oxatiazolidin-2,2-diona. En algunas variaciones, R_{10} y R_{11} se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar una $1\lambda^6,2,5$ -tiadiazolidin-1,1-diona.

20

25

30

En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (Ia) o (IIa), en la que X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, X es S. En algunas variaciones, X es O. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es cicloalquilo C3-C6.

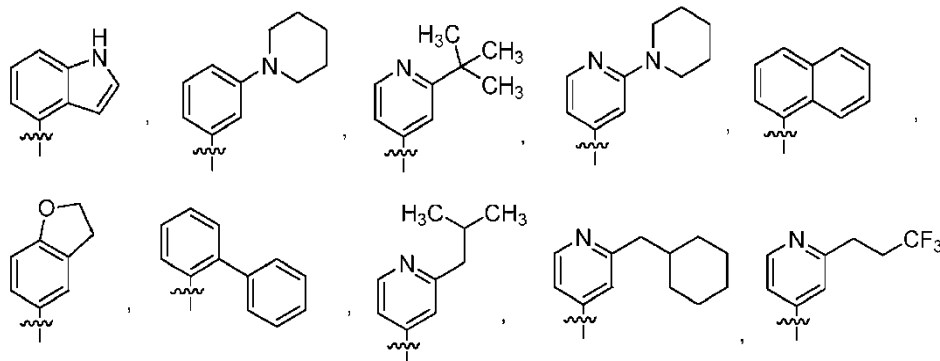
35

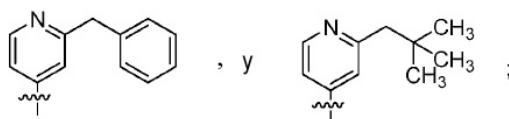
En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (Ib) o (IIb), en el que X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, X es S. En algunas variaciones, X es O. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En algunas variaciones, X es NR_B en la que R_B es cicloalquilo C3-C6.

40

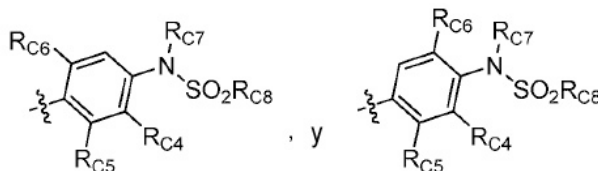
En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), ambos m y n son 1. En algunas variaciones, m es 1 y n es 2. En algunas variaciones, m es 1 y n es 3. En algunas variaciones, m es 2 y n es 1. En algunas variaciones, ambos m y n son 2. En algunas variaciones, m es 2 y n es 3. En algunas variaciones, m es 3 y n es 1. En algunas variaciones, m es 3 y n es 2. En algunas variaciones, ambos m y n son 3.

En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), A es un resto seleccionado de

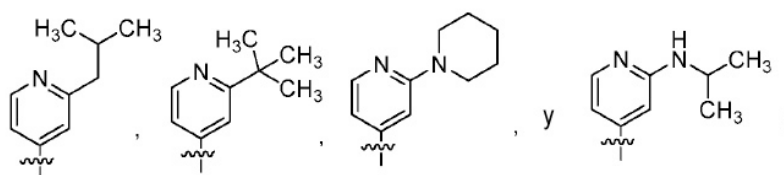




X es S, y el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ es un resto seleccionado de:

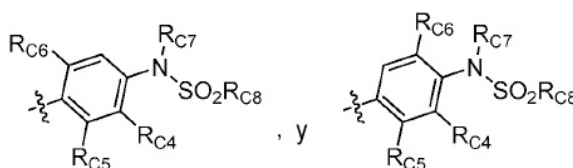


En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), A es un resto seleccionado de

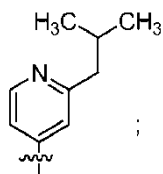


5

X es S, y el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ es un resto seleccionado de

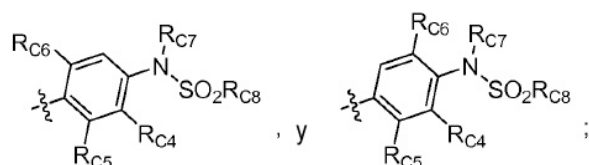


En algunas variaciones de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), A es



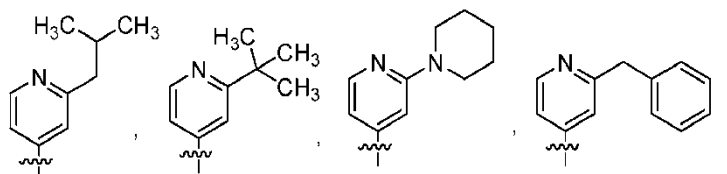
10

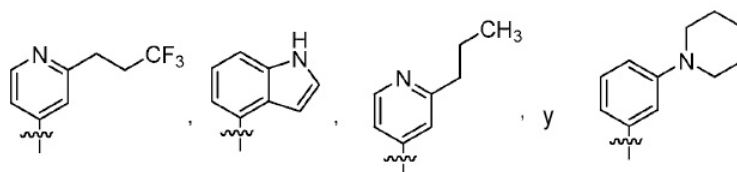
X es S; el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ está seleccionado de



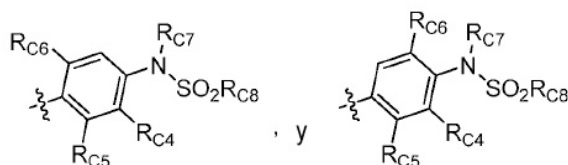
en la que R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son hidrógeno o halógeno; R_{C7} es hidrógeno; y R_{C8} es perfluoroalquilo. En algunas variaciones R_{C8} es $-CF_3$.

En algunas variaciones, el compuesto es de fórmula (Ia), en la que A es un resto seleccionado de

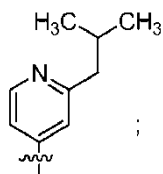




X es S, y el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ es un resto seleccionado de

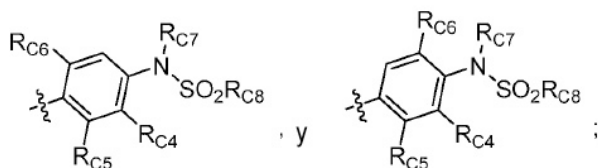


En variaciones particulares, el compuesto es de fórmula (Ia), en la que A es



5

X es S; el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} y $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ está seleccionado de



en las que R_{C4} , R_{C5} y R_{C6} son hidrógeno o halógeno; R_{C7} es hidrógeno y R_{C8} es perfluoroalquilo. En algunas variaciones, R_{C8} es $-CF_3$.

10

Está previsto y se entiende que todos y cada variación de A, R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , R_{C7} , R_{C8} , $R_{C8'}$, R_{9a} , R_{9b} , **R10**, **R11**, **X**, *m* y *n*, donde estén presentes, descritos para las fórmulas (Ia) y (Ib), pueden combinarse con todos y cada variación de A, R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , R_{C7} , R_{C8} , $R_{C8'}$, R_{9a} , R_{9b} , **R10**, **R11**, **X**, *m* y *n*, como si todos y cada combinación se describiera individualmente.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

15

- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1,2-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 20 N-(3-cloro-4-(2-(1-propil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1,2-dipropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 25 N-(4-(2-(6-(butilamino)-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(6-(dibutilamino)-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-(4-(2-(6-amino-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-aminopirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-(propilamino)pirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-(dibutilamino)pirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 5 N-(3-cloro-4-(2'-propil-2,4'-bitiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-tiadiazol-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2'-propil-2,5'-bitiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 10 N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(4-fluoro-3-isobutilfenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3,5-dicloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 15 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
 N-(2-ciclopropil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metilfenil)metanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-isopropilfenil)metanosulfonamida;
 N-(2-etinil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 20 N-(2-bromo-3-etinil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-6-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-6-metilfenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(4-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 25 N-(2-bromo-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-5-cloro-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(4-(2-terc-butilpiridin-4-il)oxazol-2-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)oxazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 30 N-(3-cloro-4-(2-(2-(dimetilamino)piridm-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(trifluorometilsulfonil)acrilamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(2-idroxi-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 35 1,1,1-trifluoro-N-(2-idroxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-idroxiifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
 5 N-(3-cloro-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 6-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,2,2,2-pentafluoroetanossulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)metanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-{2-metoxi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
 10 N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-metoxifenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-bencilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-{2-idroxi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
 15 N-(3-cloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(2-trifluorometanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 20 N-{4-[5-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiofen-3-il]-3-clorofenil}metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclohexilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 25 N-{3-cloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(isoquinolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-[4-(2-cloro-4-trifluorometanosulfonamidofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}-4-metilbenceno-1-sulfonamida;
 30 N-{3-cloro-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 35 N-(3-cloro-4-{2-[2-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-{3-cloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-[3-cloro-4-(2-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-[3-cloro-4-(2-{5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 5 N-{4-[2-(1-benzotiofen-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(quinolin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 10 N-(3-cloro-4-(2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
- 15 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
- 20 N-(2-bromo-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 2-(N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)acetato de etilo;
- (2-(N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)etoxi)acetato de metilo;
- N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-N-(2-{{4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxafosfinan-2-il}oxi}etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 25 (N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)acetato de metilo;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(metoximetil)metanosulfonamida;
- N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-N-({[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxafosfinan-2-il]oxi}metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil(trifluorometilsulfonil)carbamato de metilo;
- 30 (N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)metilfosfato de sodio;
- isobutirato de 1-(N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)etil;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
- 35 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-metilmétanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(2-bromo-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 5 1,1,1-trifluoro-N-metil-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-(metoximetil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(4,6-dipropilpiridin-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(4-propilpiridin-2-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 10 N-(4-(2-(2,6-dipropilpiridin-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-(ciclohexilmetil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-metoxifenil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-((trifluorometilsulfonil)metil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 15 N-(3-cloro-4-(2-(2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 5-(4-(2-cloro-4-(trifluorometilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
 5-(4-(2-cloro-4-(trifluorometilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)-N-ciclohexil-2-fluorobenzamida;
 N-(4-(2-(1H-indol-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(3-(piperidin-1-il)fenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 20 N-(3-cloro-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(2-bromo-5-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida; y
 N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.
 25 En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 30 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-[2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]fenil)metanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-{2-metoxi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-metoxifenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 35 N-{4-[2-(2-bencilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-{3-cloro-4-[2-(2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-{2-hidroxi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridm-4-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 5 N-{3-cloro-4-[2-(2-trifluorometanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[5-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiofen-3-il]-3-clorofenil}metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclohexilmetil)piridm-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 10 N-{3-cloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(isoquinolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 15 N-(3-cloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-[4-(2-cloro-4-trifluorometanosulfonamidofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}-4-metilbenceno-1-sulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 20 N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridm-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 25 N-{3-cloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-[3-cloro-4-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-[3-cloro-4-(2-[5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[2-(1-benzotiofen-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 30 N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida; y
 N-(3-cloro-4-(2-(quinolin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-bencilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 5 N-(3-cloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida; y
 N-(3-cloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

En algunas realizaciones, el compuesto es el compuesto N.º 37: N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

- 10 Los compuestos descritos a continuación no pretenden ser limitantes; más bien, estas realizaciones y variaciones pretenden proporcionar ejemplos de los compuestos dentro del alcance de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb).

Compuestos representativos se presentan en la Tabla 1.

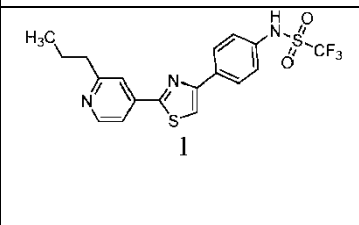
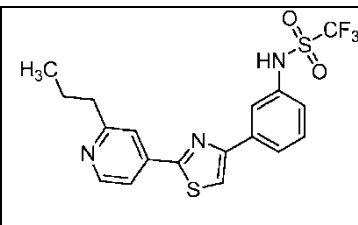
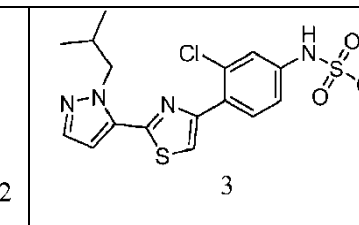
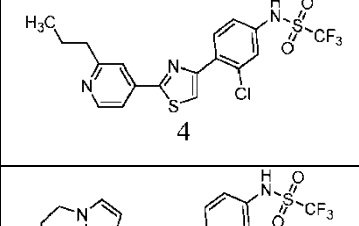
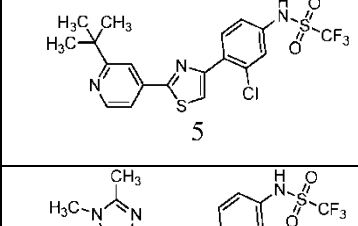
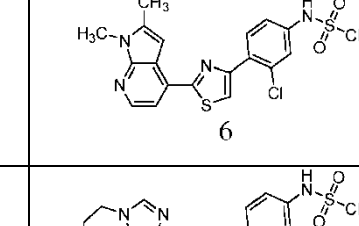
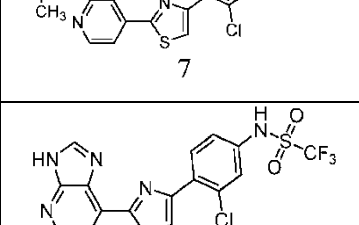
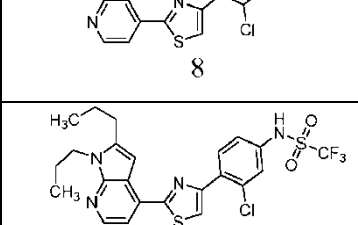
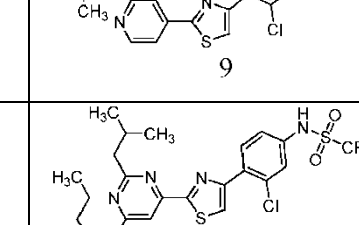
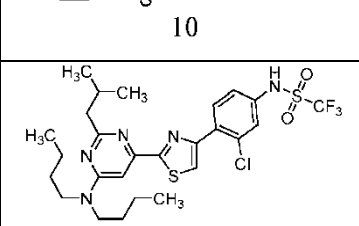
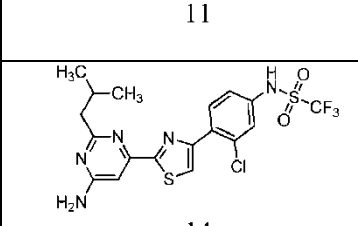
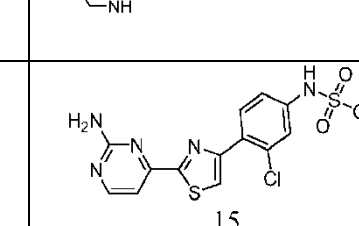
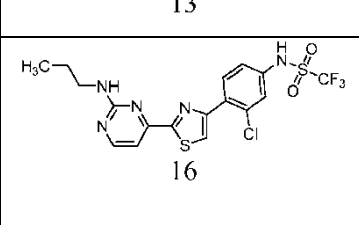
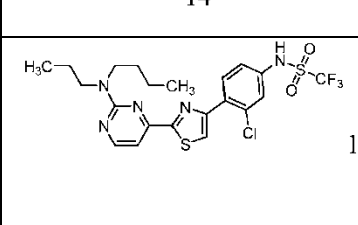
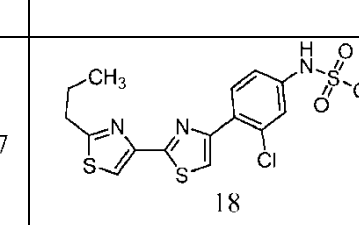
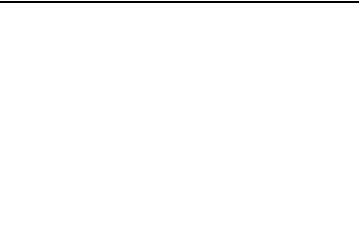

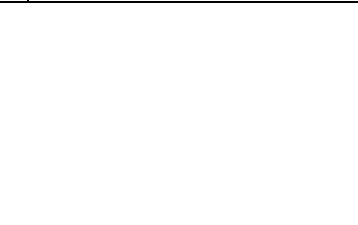
Tabla 1		
		
		
		
		
		
		

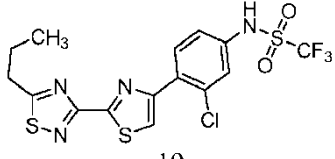
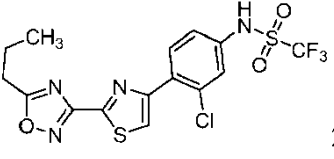
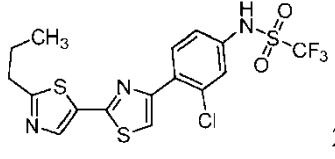
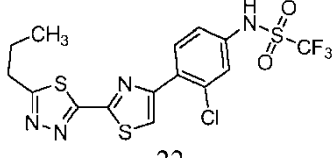
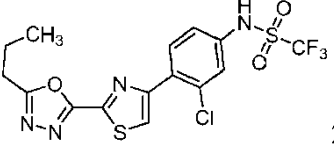
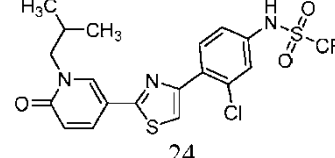
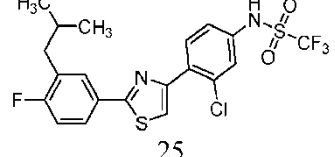
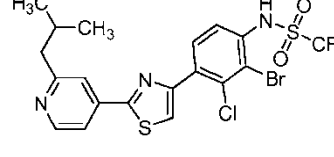
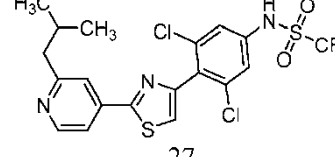
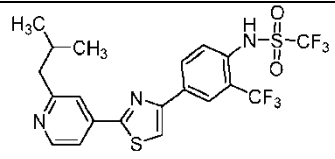
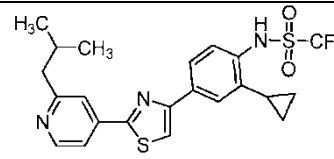
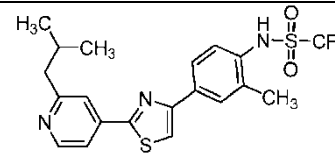
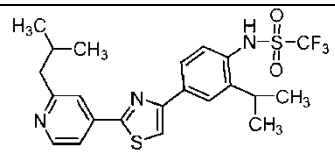
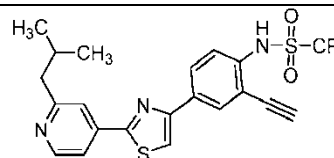
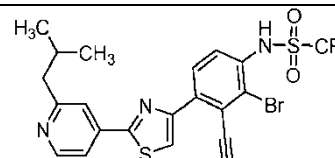
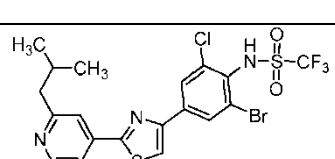
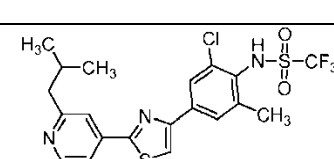
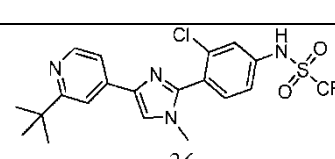
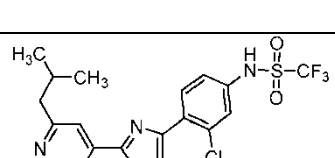
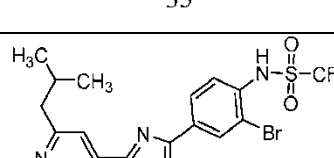
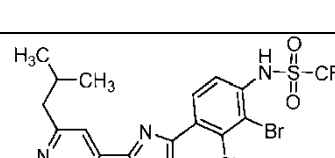
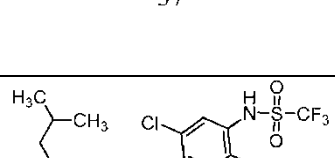
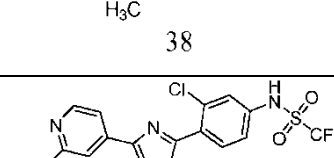
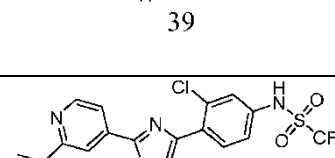
Tabla 1		
 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42

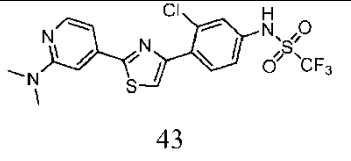
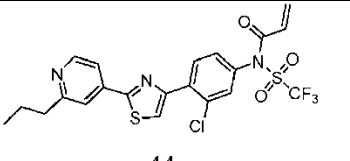
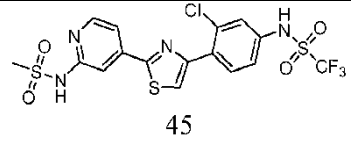
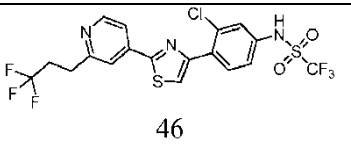
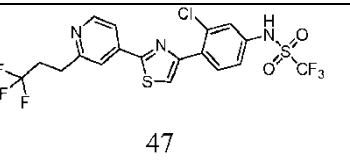
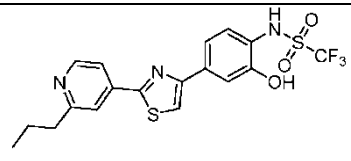
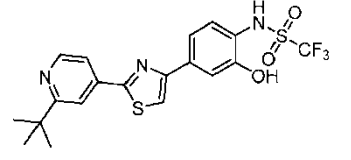
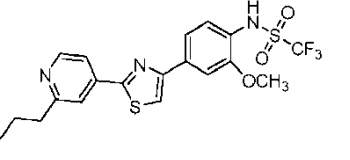
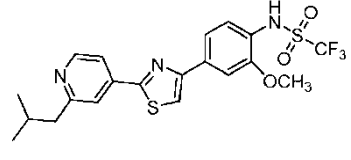
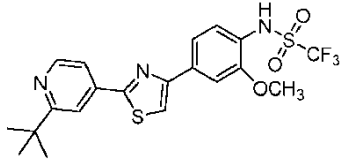
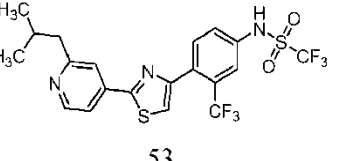
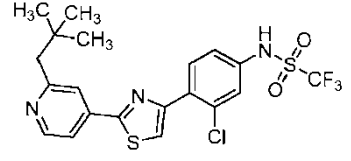
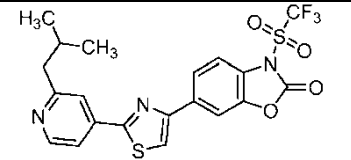
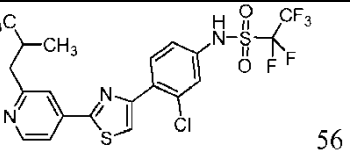
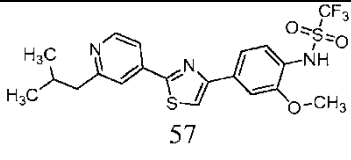
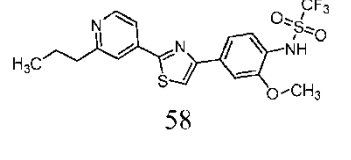
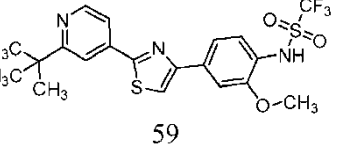
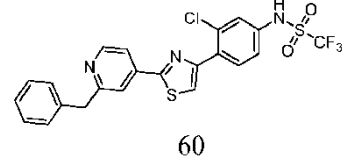
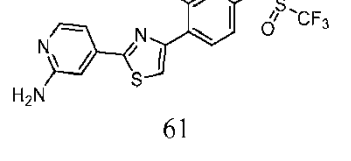
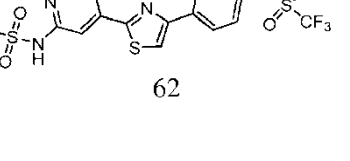
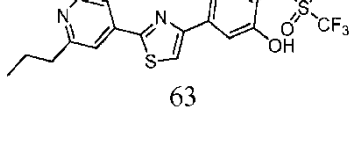
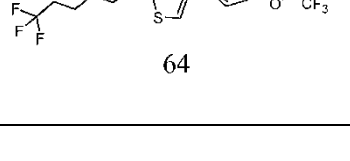
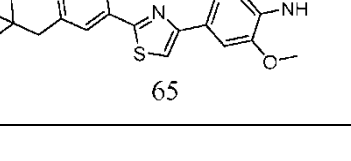
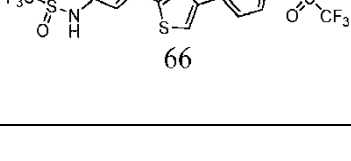
Tabla 1		
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66

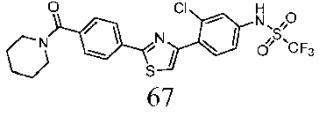
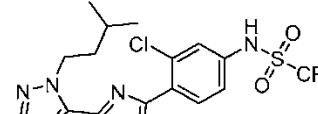
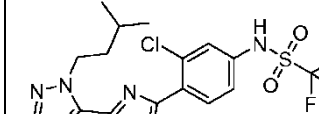
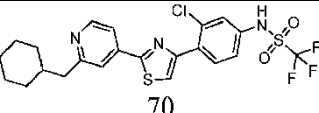
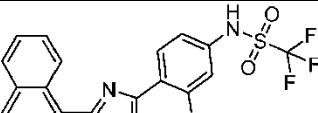
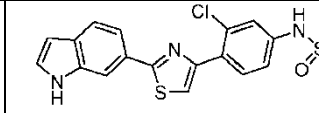
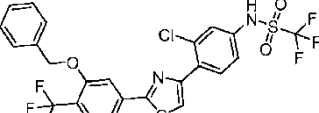
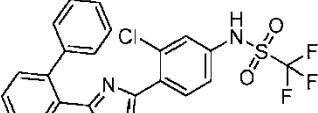
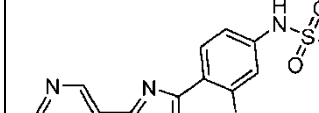
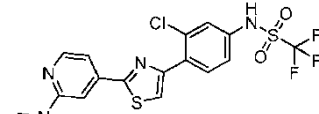
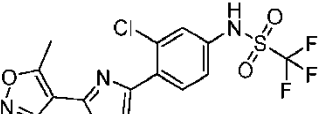
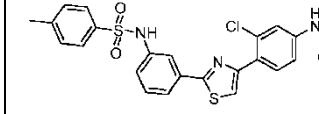
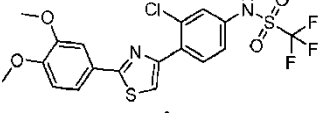
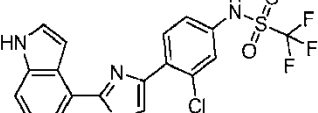
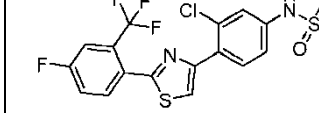
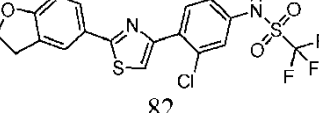
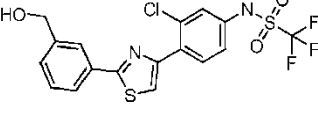
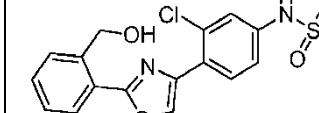
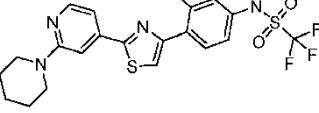
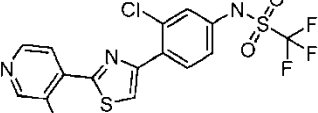
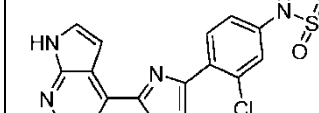
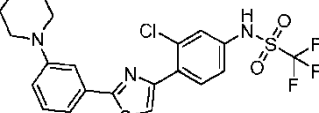
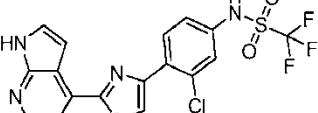
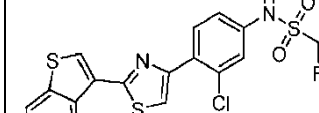
Tabla 1		
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90

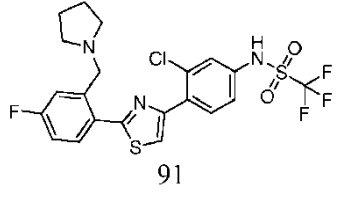
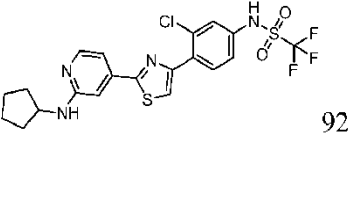
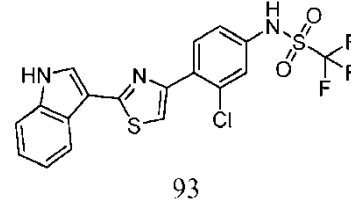
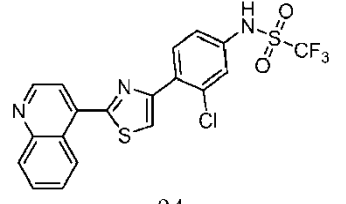
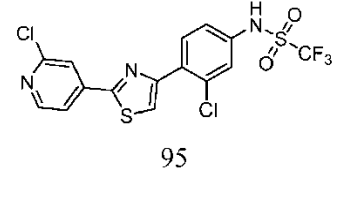
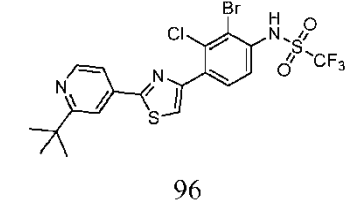
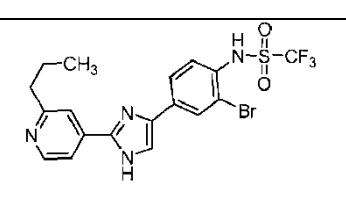
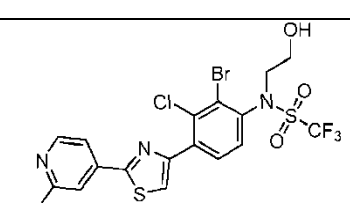
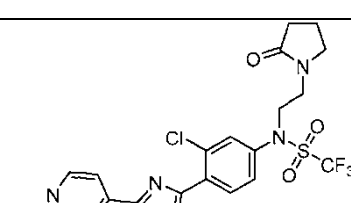
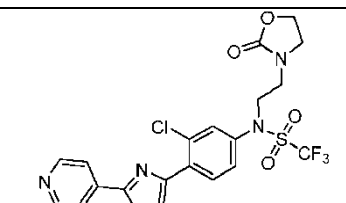
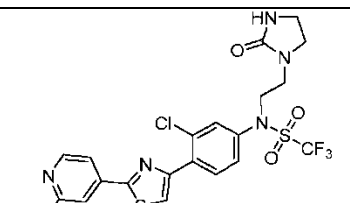
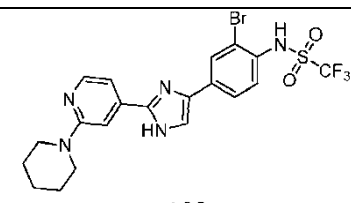
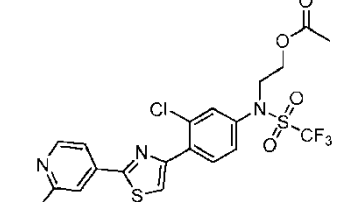
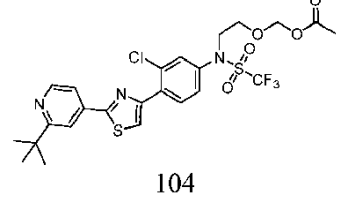
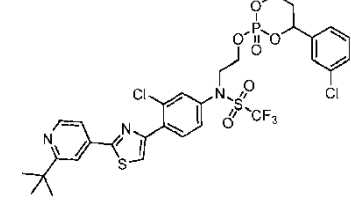
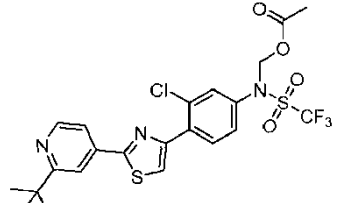
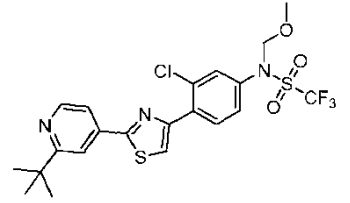
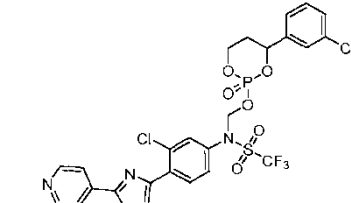
Tabla 1		
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108

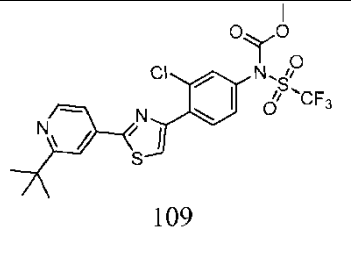
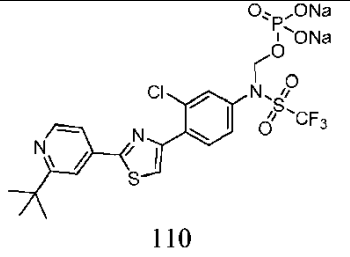
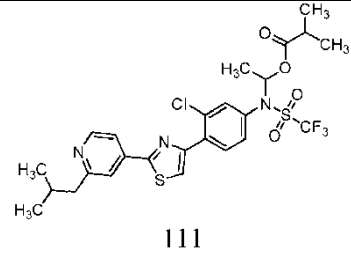
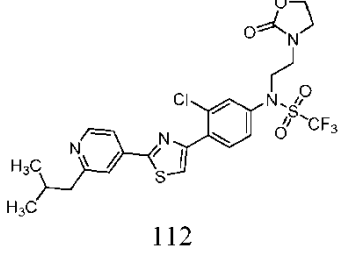
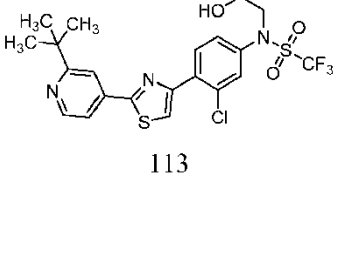
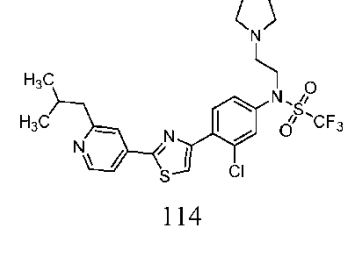
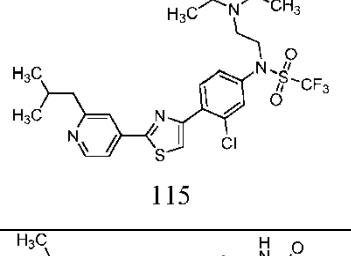
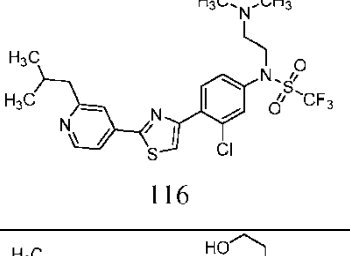
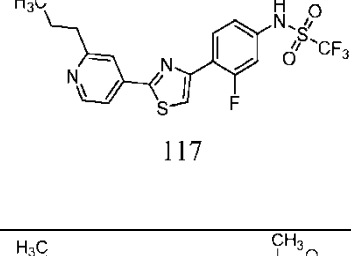
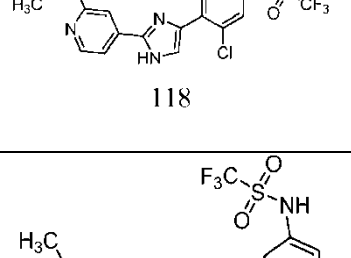
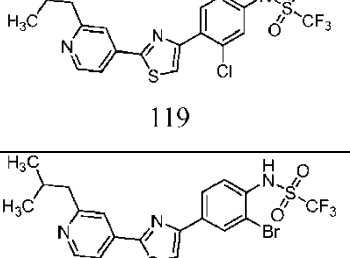
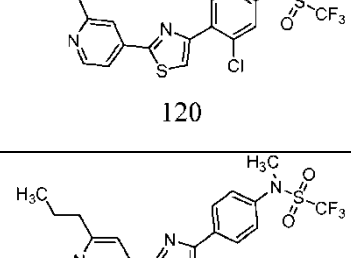
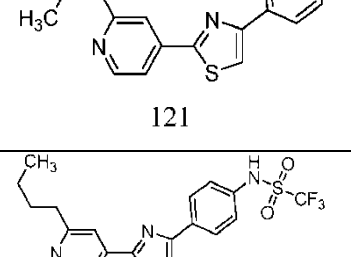
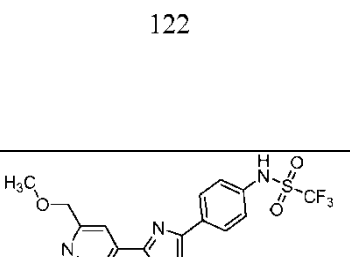
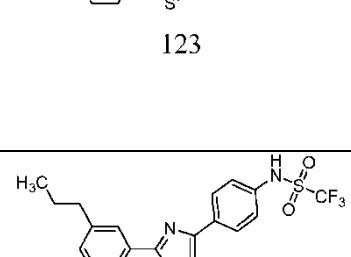
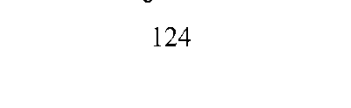
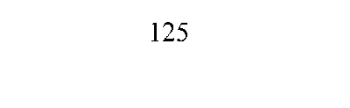
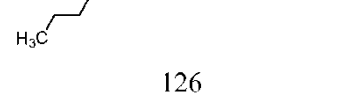
Tabla 1		
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123
 124	 125	 126

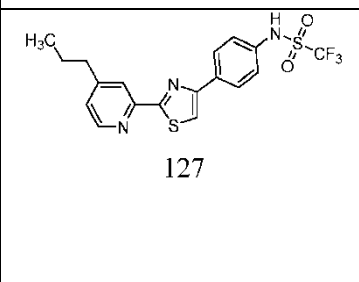
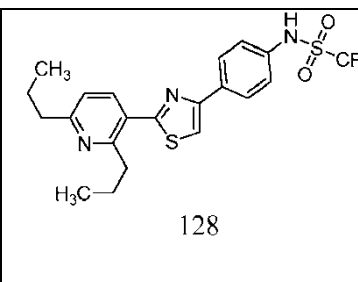
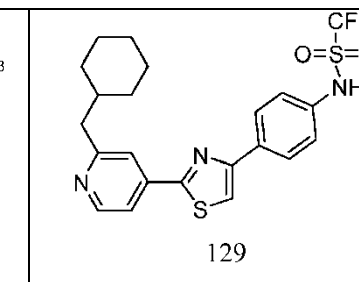
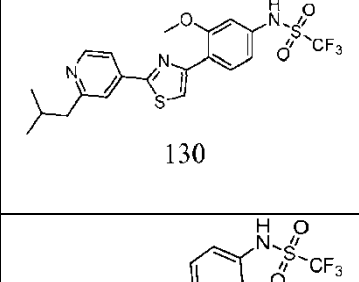
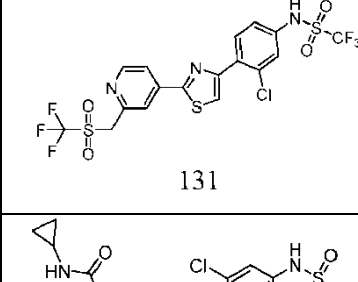
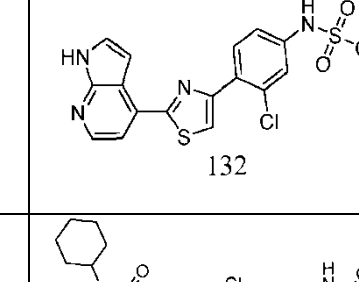
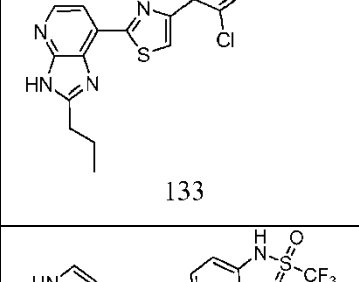
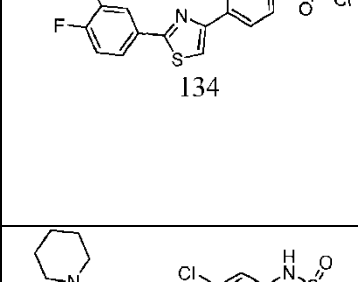
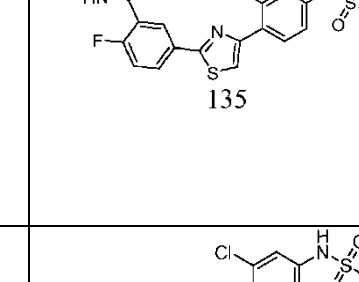
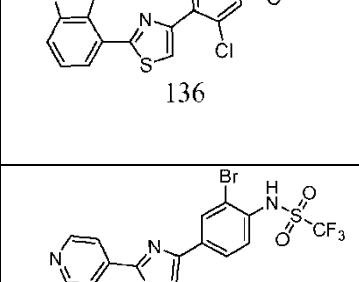
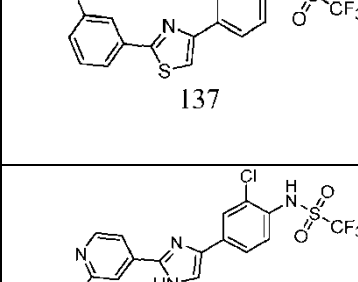
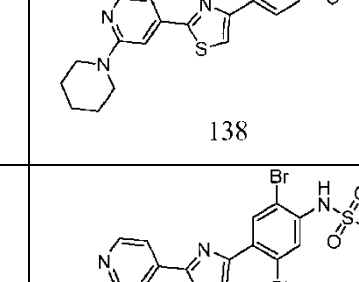
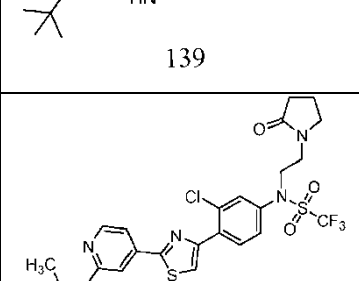
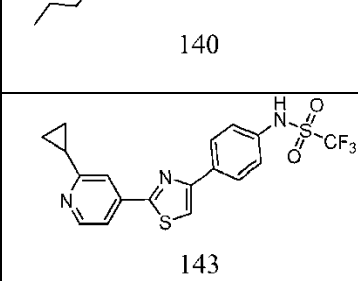
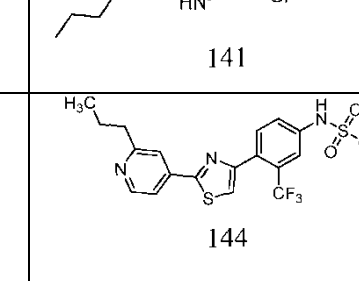
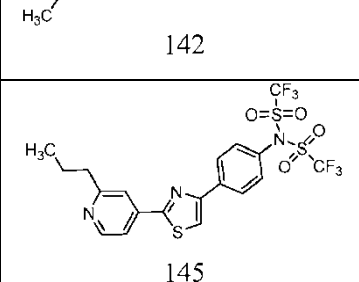
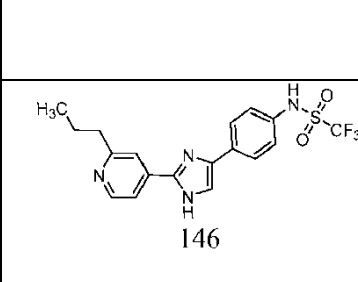
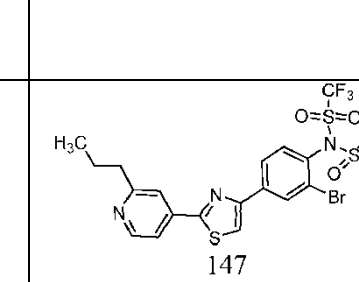
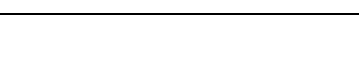
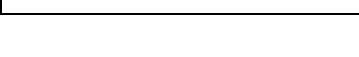
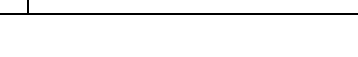
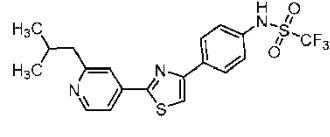
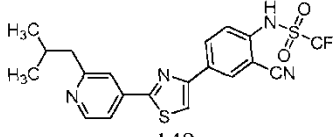
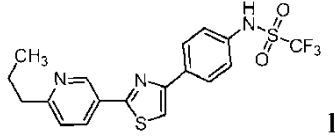
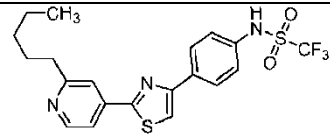
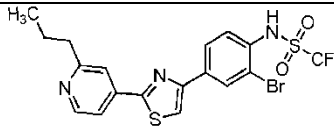
Tabla 1		
 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135
 136	 137	 138
 139	 140	 141
 142	 143	 144
 145	 146	 147

Tabla 1		
 <p>148</p>	 <p>149</p>	 <p>150</p>
 <p>151</p>	 <p>152</p>	

5 En algunas realizaciones, el compuesto es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151 o 152.

En algunas realizaciones, el compuesto es 1, 2, 3, 4, 5, 37, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 o 94.

10 Ejemplos representativos de compuestos detallados en el presente documento, que incluyen productos intermedios y compuestos finales, se representan en la Tabla 1 y en cualquier parte en el presente documento. Se entiende que, en un aspecto, cualquiera de los compuestos puede usarse en los métodos detallados en el presente documento, que incluyen, si procede, compuestos intermedios que pueden aislarse y administrarse a un individuo.

15 Los compuestos representados en el presente documento pueden estar presentes como sales, aunque sales no se representen sales, y se entiende que las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento engloban todas las sales y solvatos de los compuestos representados aquí, además de la forma de no sal y de no solvato del compuesto, como es bien entendido por el experto. En algunas realizaciones, las sales de los compuestos proporcionados en el presente documento son sales farmacéuticamente aceptables.

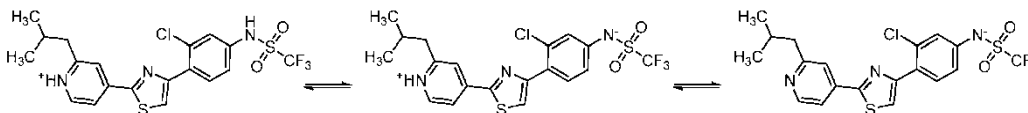
20 En una realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas realizaciones, ciertos compuestos presentados en el presente documento se considera que son formas de "profármaco" de otros compuestos en el presente documento. Los profármacos son derivados precursores que, tras la administración a un paciente, experimentan metabolismo *in vivo* tal como, por ejemplo, hidrólisis para liberar la forma activa del compuesto - el compuesto 'parental'. La forma de profármaco es ella misma o bien inactiva o menos activa que la principal. Los profármacos se diseñan para mejorar la biodisponibilidad o para mejorar la administración selectiva a órganos particulares, tales como el hígado [véase, por ejemplo, Erion, et al. *PNAS* (2007) 104:39, pp 15490-15495; Erion, et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2005) 312:2, pp 554-560; Meyer, et al. *Publicación de patente US 2006-0281 695A1*]. Compuestos proporcionados en el presente documento tales como, por ejemplo, los compuestos N.º 106-111, pueden considerarse formas de profármaco del compuesto 'parental' N.º 5. En algunas realizaciones, se proporcionan formas de profármaco de compuestos presentados en el presente documento. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "*Design of Prodrugs*", ed. h. Bundgaard, Elsevier, 1985; Beaumont, K. et al. *Curr. Drug Metab.* (2003) 4, pp 461-485; Mizzen, L, et al. *Pharm. Biotechnol.* (1998) 11, pp 345-365. Además de profármacos, la invención proporciona las sales, ésteres, amidas, y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

35 Como se ha descrito anteriormente, los pKa(s) inherentes de moléculas pueden evaluarse por métodos potenciométricos conocidos para el experto, normalmente espectrofotometría de UV [véase, por ejemplo, Julémont, et al. *J. Med. Chem.* (2002), 45, pp 5182-5185]. Pueden usarse métodos informáticos como herramienta predictiva, y el software está comercialmente disponible de, por ejemplo, ACD/Labs, Molecular Discovery, ChemAxon, y otros vendedores. Sin desear quedar ligado a teoría, se presenta que los compuestos proporcionados en el presente documento poseen propiedades fisicoquímicas inesperadas que se supone que surgen de la presencia del resto de trifluorometilsulfonamida y su efecto sobre la acidez de la estructura restante de los compuestos proporcionados en conjunto. Los compuestos proporcionados en el presente documento contienen varios centros ionizables que

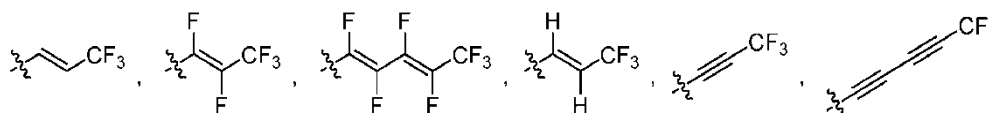
incluyen, por ejemplo, los átomos de nitrógeno de trifluorometilsulfonamida; el átomo de nitrógeno del anillo de tiazol; el átomo de nitrógeno de piridina el "anillo A", etc.

Como un ejemplo para describir la teoría, el Compuesto N.º 37 podría existir en las siguientes formas:



5 Son concebibles otras formas ionizadas, pero aquellas presentadas aquí son una forma protonada; una forma de ión bipolar neutra o interna; y una forma aniónica. Qué forma existiría depende del pH de la disolución acuosa o fisiológica en la que se dispone el compuesto. Valores de pKa calculados del Compuesto N.º 37 [proporcionado por I-Lab 2.0 (ACD/Labs, Inc.)] dan dos valores de 3,4 y 5,4. Estos valores son similares a aquellos experimentalmente obtenidos en métodos potenciométricos y espectrofotométricos [cortesía de Pion, Inc.], que se encuentra que son 3,09 y 5,27. Cuando el grupo CF₃ está sustituido con un grupo CH₃, los valores de pKa calculados llegan a ser 5,1 y 7,5 - ambos en particular más altos. Se supone que la naturaleza más electronegativa del grupo CF₃ produce una naturaleza más altamente ácida del compuesto. Basándose en los valores de pKa calculados / medidos de los compuestos que contienen trifluorometilsulfonamida reivindicados en el presente documento, es probable que a pH de 6-8 estos compuestos existan predominantemente en la forma iónica, estando el equilibrio anterior a la derecha a valores de pH más alto. La forma aniónica convierte el compuesto más acuoso en soluble y, por tanto, mejor absorbido. Un estudio de solubilidad [cortesía de Pion, Inc.] mostró solubilidades promedio de 13 µg/ml a pH 6,0, 104 µg/ml a pH 7,0, y >130 µg/ml a pH 8,0. Cuando un compuesto se administra por vía oral, la mayoría de la absorción se produce en los intestinos donde el pH oscila de 6-8. Por tanto, es probable que los compuestos que contienen trifluorometilsulfonamida reivindicados en el presente documento tengan solubilidad y absorción significativamente mejores cuando la dosis por vía oral con respecto a las metilsulfonamidas de la forma aniónica estuviera presentes a un grado significativamente más bajo a pH 6-8, en comparación con su forma neutra / de ión bipolar.

25 Ejemplos de grupos perhaloalquilosulfonamida se presentan anteriormente en este documento. En algunas realizaciones, también se proporcionan compuestos que llevan grupos perhaloalquenosulfonamida, grupos perhaloalquínilsulfonamida o grupos alquilsulfonamida que llevan 1 o más átomos de halógeno. Tales compuestos pueden incluir, por ejemplo, los siguientes:



30 Sin desear quedar ligado a teoría, se espera que cada uno de estos grupos particulares, y variaciones de los mismos, tenga grados variables de electronegatividad, dando cambios sutiles en el pKa, y permitiendo un ajuste de la acidez dando compuestos de la invención, si se requiere por el experto.

Sales farmacéuticamente aceptables

"Sales farmacéuticamente aceptables" son aquellas sales que retienen al menos algo de la actividad biológica del compuesto libre (no sal) y que pueden administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a un individuo. Tales sales, por ejemplo, incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien está sustituido por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión aluminio; o se coordina con una base orgánica. Bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas enumeradas en Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977 Jan; 66(1):1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* en el proceso de fabricación, o por separado haciendo reaccionar un compuesto purificado desvelado en el presente documento en su forma de ácido o base libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente, y aislando la sal así formada durante la posterior purificación. En una realización, una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen o bien cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman frecuentemente durante el proceso de cristalización. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y

temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una forma monocristalina.

Composiciones farmacéuticas

5 Un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, normalmente se proporciona en una composición farmacéutica que comprende un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un vehículo o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un material que no es biológicamente o de otro modo no deseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin causar efectos biológicos no deseables significativos, o que interaccione de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición, en la que está contenido. Vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables cumplen los patrones requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en Inactive Ingredient Guide preparada por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos.

Una composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende además agente quimioterapéutico, como se describe a continuación.

15 Preferentemente, un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, está biodisponible por vía oral. Sin embargo, los compuestos también pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa).

20 Un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, puede usarse en la preparación de un medicamento combinando el compuesto o compuestos como principio activo con un vehículo farmacológicamente aceptable, que se conoce en la técnica. Dependiendo de la forma terapéutica de la medicación, el vehículo puede estar en diversas formas. En una variación, la fabricación de un medicamento es para su uso en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento.

25 Métodos como se proporcionan en el presente documento pueden comprender administrar a un individuo una composición farmacológica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad eficaz del compuesto puede ser en un aspecto una dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg.

30 El compuesto puede formularse para cualquier vía de administración disponible, que incluye una forma de administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea o intravenosa), tópica o transdérmica. Un compuesto puede formularse con vehículos adecuados para proporcionar formas de administración que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (tales como cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), sellos, trociscos, pastillas para chupar, gomas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, disoluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, espray nasal o inhaladores), geles, suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires.

35 Puede usarse un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, en la preparación de una formulación, tal como una formulación farmacéutica, combinando el compuesto o compuestos como principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como aquellos mencionados anteriormente. Dependiendo de la forma terapéutica del sistema (por ejemplo, parche transdérmico frente a comprimido oral), el vehículo puede estar en diversas formas. Además, formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes re-humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes de ajuste, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Formulaciones que comprenden el compuesto también pueden contener otras sustancias que tienen valiosas propiedades terapéuticas. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por métodos farmacéuticos conocidos. Formulaciones adecuadas pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20^a ed. (2000), que se incorpora en el presente documento por referencia.

40 Puede administrarse un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, a individuos en una forma de composiciones orales generalmente aceptadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gel en una cubierta dura o blanda, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de vehículos, que pueden usarse para la preparación de tales composiciones, son lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, estearato o sus sales, etc. Vehículos aceptables para cápsulas de gel con cubierta blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, cera, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Además, formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes re-humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes de ajuste, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, puede formularse en un comprimido en cualquier forma de dosificación descrita, por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como un comprimido de 10 mg.

5 Puede administrarse un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, a un individuo según una pauta posológica eficaz durante un periodo de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más, que en algunas variaciones pueden ser durante la duración de la vida del individuo. En una variación, un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, se administra en un programa diario o intermitente. El compuesto puede administrarse a un individuo continuamente (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un periodo de tiempo. La frecuencia de dosis también puede ser inferior a una vez al día, por ejemplo, aproximadamente una dosis de una vez a la semana. La frecuencia de dosis puede ser superior a una vez al día, por ejemplo, dos veces o tres veces al día. La frecuencia de dosis también puede ser intermitente (por ejemplo, una dosis de una vez al día durante 7 días seguido de sin dosis durante 7 días, repetido durante cualquier periodo de tiempo de 14 días, tal como aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses o más). Cualquiera de las frecuencias de dosis puede emplear cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento junto con cualquiera de las dosis descritas en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica como una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido, cápsula, o recipiente individualmente envasado (por ejemplo, una ampolla, jeringa, o vial).

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una sub-dosis diaria del compuesto.

25 En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de cada uno de los dos o más compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una sub-dosis diaria de cada uno de los dos o más compuestos.

30 En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una sub-dosis diaria del compuesto y una sub-dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos.

35 En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una dosis diaria de cada uno de dos o más compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria contiene una sub-dosis diaria de cada uno de dos o más compuestos y una dosis diaria de cada uno de uno o más agentes quimioterapéuticos.

Kits y artículos de fabricación

40 La presente divulgación también proporciona kits y artículos de fabricación que comprenden uno o más compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, o una composición farmacológica que comprende un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento. En una variación, el kit emplea un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los kits generalmente comprenden envase adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento. Cada componente (si hay más de un componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente donde permita reactividad cruzada y estabilidad en almacén.

50 Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, envases sueltos (por ejemplo, envases multi-dosis) o subdosis unitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que contienen dosificaciones suficientes de un compuesto como se desvela en el presente documento y/o un segundo compuesto farmacéuticamente activo útil para una enfermedad detallada en el presente documento para proporcionar tratamiento eficaz de un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones para su uso y envasarse en cantidades suficientes para almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias de formulaciones magistrales).

Los kits pueden incluir opcionalmente un conjunto de instrucciones, generalmente instrucciones escritas, aunque también son aceptables medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contienen instrucciones, referentes al uso del (de los) componente(s) de los métodos desvelados. Las instrucciones incluidas con el kit generalmente incluyen información en cuanto a los componentes y su administración a un individuo.

Usos terapéuticos

Pueden usarse compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, para tratar trastornos hiperproliferativos. Un "trastorno hiperproliferativo" es un trastorno asociado a cierto grado de proliferación celular anormal. Un trastorno hiperproliferativo puede ser benigno (incluyendo trastornos pre-cancerosos) o maligno.

En algunas realizaciones, el trastorno hiperproliferativo es benigno, tal como hiperplasia prostática benigna, neurofibromatosis, queratosis actínica, queratosis actínica hipertrófica, queratosis actínica bowenoide, queratosis arsenical, queratosis por hidrocarburos, queratosis térmica, queratosis por radiación, queratosis de cicatrices crónicas, queratosis viral, queilitis actínica, enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, eritroplasia oral, leucoplasia, epiteloma intraepidérmico, psoriasis, pólipos, esófago de Barrett, gastritis atrófica, displasia cervical, meningioma benigno y tumores epiteliales de ovario benignos (por ejemplo, adenomas serosos, adenomas mucinosos, tumores de Brenner).

En algunas realizaciones, el trastorno hiperproliferativo es maligno, por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer del SNC (por ejemplo, astrocitoma, dendroma, ependimoma, glioma, meningioma maligno, meduloblastoma, neuroblastoma, neuroglioma, oligodendroglioma), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, carcinoma del estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal), cáncer de riñón, leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda; leucemia mielógena aguda; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma escamoso de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), melanoma, mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple, plasmocitoma), cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de tiroides y cáncer uterino.

En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR+, ER+ y Her2+. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR+, ER+ y PR+. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR+, ER+, Her2+ y PR+. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR-, ER+ y Her2+. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR-, ER+ y PR+. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es AR-, ER+, Her2+ y PR+.

En algunas realizaciones, el cáncer de mama es carcinoma ductal *in situ*. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es carcinoma ductal invasivo. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, subtipos tipo 1 de tipo basal (BL1), tipo 2 de tipo basal (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimatoso (M), de tipo tallo mesenquimatoso (MSL) y receptor de andrógenos luminal (LAR)). En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama inflamatorio. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama relacionado con BRCA1. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama medular, cáncer de mama metaplásico. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es tipo histológico especial de cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es resistente a terapia endocrina.

En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata sensible a hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración.

En algunas realizaciones, el cáncer de ovario es un carcinoma epitelial. En algunas realizaciones, el cáncer de ovario es un tumor de células germinativas. En algunas realizaciones, el cáncer de ovario es un tumor del estroma de ovario (por ejemplo, tumores de granulosa-teca y tumores de células de Sertoli-Leydig).

Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden usarse para tratar una variedad de trastornos metabólicos, que incluyen trastornos metabólicos que están mediados por factores genéticos (por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Forbe, enfermedad de Tangier) y factores ambientales (por ejemplo, dietas ricas en grasa y/o azúcar). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de complicaciones de enfermedades metabólicas, tales como enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática no alcohólica, hiperlipemia y obesidad.

Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden usarse para tratar pancreatitis.

Pautas de tratamiento

Los compuestos pueden administrarse solos o conjuntamente con otras intervenciones terapéuticas. Los compuestos desvelados disminuyen la síntesis de colesterol y ácidos grasos, que son componentes esenciales de las membranas celulares y la división celular; por consiguiente, la administración de un compuesto debe disminuir la velocidad de división celular. Estos efectos, acoplados a alteraciones en las vías de señalización de células

mediadas por lípidos, inducen la muerte celular.

La administración de un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, "conjuntamente con" otra intervención terapéutica puede incluir cualquiera de las siguientes pautas.

5 Dosis y método de administración

La dosis de un compuesto administrado a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con el compuesto particular o sal del mismo, el método de administración y la etapa particular de trastorno hiperproliferativo o metabólico que está tratándose. Para fines terapéuticos, "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal, o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico, u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose. Para fines profilácticos (es decir, prevenir o inhibir la aparición o progresión de un trastorno), el término "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno como está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor médico, u otro profesional clínico, cuyo retraso del trastorno está mediado, al menos en parte, por el bloqueo de la función de SREBP. La cantidad debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra el trastorno. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto o sal del mismo es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto o sal del mismo es una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto o sal del mismo está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (por ejemplo, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel donde puede controlarse o tolerarse un posible efecto secundario cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto o sal del mismo es una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas o aumentar la apoptosis de células cancerosas.

La cantidad eficaz del compuesto puede, en un aspecto, ser una dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede en un aspecto comprender administrar a un individuo una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto o composición proporcionado en el presente documento puede administrarse a un individuo según una pauta posológica eficaz durante un periodo de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más, que en algunas variaciones puede ser durante la duración de la vida del individuo. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente. El compuesto puede administrarse a un individuo continuamente (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un periodo de tiempo. La frecuencia de dosis también puede ser inferior a una vez al día, por ejemplo, aproximadamente una dosis de una vez a la semana. La frecuencia de dosis puede ser superior a una vez al día, por ejemplo, dos veces o tres veces al día. La frecuencia de dosis también puede ser intermitente (por ejemplo, dosis de una vez al día durante 7 días seguido de sin dosis durante 7 días, repetido durante cualquier periodo de tiempo de 14 días, tal como aproximadamente 2 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 6 meses o más). Cualquiera de las frecuencias de dosis puede emplear cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento junto con cualquiera de las dosis descritas en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento o una sal de los mismos pueden administrarse a un individuo mediante diversas vías, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral y transdérmica.

En un aspecto, se describe un método de tratamiento de cáncer en un individuo administrando por vía parenteral al individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo. En algunas realizaciones, la vía de administración es intravenosa, intrarterial, intramuscular o subcutánea. En algunas realizaciones, la vía de administración es oral. En otras realizaciones más, la vía de administración es transdérmica. En un aspecto se proporcionan composiciones (que incluyen composiciones farmacéuticas) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o metabólico, tal como cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata).

También se proporcionan composiciones (que incluyen composiciones farmacéuticas) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento, prevención y/o retraso de la aparición y/o desarrollo de cáncer y otros métodos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición comprende una formulación farmacéutica que está presente en una forma de dosificación unitaria.

También se proporcionan artículos de fabricación, que comprenden un compuesto proporcionado en el presente

documento o una sal del mismo, composición y dosificaciones unitarias descritas en el presente documento, en envase adecuado para su uso en los métodos descritos en el presente documento. Envase adecuado se conoce en la técnica e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frescos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

5 Agentes antiproliferativos

Un "agente antiproliferativo" es una intervención que aumenta la apoptosis de células que hiperproliferan. En algunas realizaciones, se usa un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb), o cualquier variación presentada en el presente documento, conjuntamente con un agente antiproliferativo que es un agente quimioterapéutico. Agentes quimioterapéuticos incluyen cualquier agente farmacológico que sea actualmente autorizado por la FDA en los EE.UU. (o en cualquier parte por cualquier otro organismo regulador) para su uso como tratamiento farmacológico para trastornos hiperproliferativos, que incluyen cáncer, o que está actualmente siendo usado experimentalmente como parte de un programa de ensayo clínico.

Métodos sintéticos generales

Los compuestos pueden prepararse por varios procesos como se describe generalmente a continuación en los Esquemas sintéticos generales y más específicamente en los Ejemplos en lo sucesivo. En las siguientes descripciones de proceso, debe entenderse que los símbolos cuando se usan en las fórmulas representadas representan aquellos grupos descritos anteriormente en relación con las fórmulas en el presente documento.

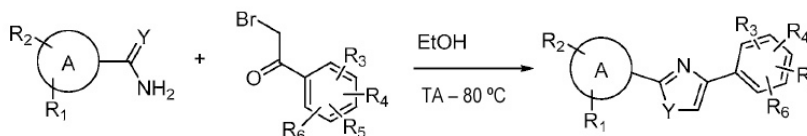
También pueden usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero particular de un compuesto o para de otro modo purificar un producto de una reacción.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento: cromatografía en capa fina (CCF); hora (h); minuto (min); segundo (s); etanol (EtOH); sulfóxido de dimetilo (DMSO); *N,N*-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); normal (N); acuosa (ac.); metanol (MeOH); diclorometano (DCM); acetato de etilo (EtOAc); factor de retención (Rf); temperatura ambiente (TA).

Los siguientes Esquemas sintéticos generales y Ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no para limitar, la invención. Aquellos expertos en la materia estarán familiarizados con muchas de las etapas de reacción descritas. Se presentan publicaciones particulares para ayudar con ciertas etapas de la ruta de síntesis.

Esquema sintético general 1

El Esquema sintético general 1 proporciona métodos de preparación de compuestos con un anillo de tiazol o imidazol B como se presenta en el presente documento. Los sustituyentes R_1 - R_6 son como se ejemplifican en los ejemplos a continuación. Las síntesis de tiazoles, oxazoles e imidazoles sustituidos tricíclicos, tales como aquellos presentados en el presente documento, serán familiares para aquellos expertos en la materia. Un ejemplo para ilustrar una síntesis de un tiazol sustituido se presenta a continuación. Detalles completos de la síntesis de los compuestos presentados en el presente documento se proporcionan en los ejemplos.



A = anillo aromático o heteroaromático
Y = O, S, NH

Procedimiento general: Se disuelven la piridin-4-carbotioamida o isonicotinamida sustituida correspondiente y el 2-bromoacetilbenceno sustituido correspondiente en EtOH. La mezcla de reacción resultante se agita a entre TA y 70 °C durante entre 30 min y 2 h. El progreso de la reacción se monitoriza por CCF y CL-EM. La mezcla de reacción se enfría a TA, se basifica con disolución ac. de bicarbonato sódico y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para obtener el producto en bruto, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 de malla) / por HPLC para obtener el producto deseado.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación del Compuesto N.º 1

Se añadió piridina (0,02 ml, 0,248 mmoles) a una disolución de anhídrido triflico (0,05 ml, 0,297 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno en DCM (2 ml). Después de 15 min, se añadió gota a gota 4-(2-(2-propilpiridin-4-il)thiazol-4-il)anilina (70 mg, 0,236 mmoles) a 0 °C en DCM (3 ml). La reacción se dejó con agitación a TA durante 30 min adicionales, monitorizada por CCF. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla se

extrajo con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener 17 mg de 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida (sólido amarillo). Ésta se trató con HCl ac. 2 N para la formación de sal. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,77 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,18-2,98 (m, 2H), 1,91 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 2. Preparación del Compuesto N.º 2

Se cargaron 2-propilpiridin-4-carbotioamida (50 mg, 0,118 mmoles) y N-(3-(2,2-dibromoacetil)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (16,9 mg, 0,09 mmoles) en ácido acético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. La reacción se monitorizó por CL-EM y se evaporó a vacío ácido acético. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa para conseguir 2,4 mg de 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,99-2,77 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 4. Preparación del Compuesto N.º 4

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (50 mg, 0,132 mmoles) y 2-propilpiridin-4-carbotioamida (23,8 mg, 0,132 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Rendimiento: 17 mg de sal de TFA. RMN ¹H (de sal de TFA, CD₃OD) δ (ppm): 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,04 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,07 (s, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 5. Preparación del Compuesto N.º 5

Se cargaron 2-terc-butilpiridin-4-carbotioamida (100 mg, 0,26 mmoles) y N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (51 mg, 0,26 mmoles) en EtOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. La reacción se monitorizó por CL-EM, y entonces el EtOH se evaporó a vacío. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de fase inversa para conseguir 43 mg de N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida. RMN ¹H (sal de HCl, CD₃OD) δ (ppm): 8,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,4 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 6. Preparación del Compuesto N.º 57

Síntesis de 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)metanosulfonamida

Etapa-1: Síntesis de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo

Se añadieron gota a gota ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (5) (3 g) y cloruro de tionilo (10 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se calentó a reflujo durante la noche. Se evaporó cloruro de tionilo y se añadió hielo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se extrajo en acetato de etilo (2x50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para conseguir 6 g de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo.

Etapa-2: Síntesis de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)etanona

Se trató una suspensión de cloruro de magnesio anhidro (932 mg, 9,8 mmoles) en tolueno (13 ml) con trietilamina (4,7 ml, 33,4 mmoles) y malonato de dietilo (2,7 ml, 16,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Finalmente, se añadió cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo (6) (3 g, 13,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y la fase orgánica se separó. Se añadieron DMSO (11,5 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó posteriormente con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se concentró para conseguir 2,5 g de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)etanona.

Etapa-3: Síntesis de 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona

Se cargó 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)etanona (2 g, 10,25 mmoles) en MeOH (30 ml). Se añadió polvo de hierro (1,72 g, 30,76 mmoles) y se añadió gota a gota HCl concentrado (10 ml) con agitación constante. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. El polvo de hierro se separó por filtración y se concentró MeOH. Se añadió agua (10 ml) y la fase orgánica se extrajo en EtOAc (3x50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para conseguir 1,2 g de 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona.

Etapa-4: Síntesis de N-(4-acetil-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

Se cargó anhídrido tríflico (0,6 ml 3,6 mmoles) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota piridina con agitación constante. Después de 15 min, se disolvió 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona (500 mg, 3,03 mmoles) en DCM (10 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se monitorizó por CCF. Se

añadió agua (15 ml) y la fase orgánica se extrajo en DCM (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para conseguir 700 mg de N-(4-acetil-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

Etapas 5: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

5 Se cargó N-(4-acetil-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (700 mg, 2,35 mmoles) en cloroformo (50 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromo líquido (0,125 ml, 2,35 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio (20 ml) y se aisló la capa de cloroformo y se concentró a presión reducida para conseguir 525 mg de N-(4-(2-bromoacetil)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

10 *Etapas 6: Síntesis de 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida*

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (50 mg, 0,133 mmoles) y compuesto de 2-isobutilpiridin-4-carbotioamida (20,6 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa para conseguir 16 mg de 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) : δ (ppm): 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,70 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (td, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM: 473,2 (M+1).

Ejemplo 7. Preparación del Compuesto N.º 58

Etapas 1-5: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

20 Véase el Ejemplo 6.

Etapas 6: Síntesis de N-(2-metoxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida:

25 Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (50 mg, 0,133 mmoles) y 2-propilpiridin-4-carbotioamida (18 mg, 0,1 mmoles) en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa para conseguir 17 mg de N-(2-metoxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) : δ (ppm): 8,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM: (M+1) 458,3.

Ejemplo 8. Preparación del Compuesto N.º 59

30 *Etapas 1-5: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida*

Véase el Ejemplo 6.

Etapas 6: Síntesis de N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

35 Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (50 mg, 0,133 mmoles) y 2-terc-butilpiridin-4-carbotioamida (20,6 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa para conseguir 15 mg de N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) : δ (ppm): 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL-EM: (M+1) 472,5.

Ejemplo 9. Preparación del Compuesto N.º 60

40 Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,263 moles) y 2-bencilpiridin-4-carbotioamida (54,1 mg, 0,237 moles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Se obtuvo una mezcla de reacción amarilla sólida, que se filtró y el residuo se lavó con dietil éter (15 ml) para conseguir N-{4-[2-(2-bencilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (33 mg) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,85-8,68 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,55-8,39 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 7H), 4,51 (s, 2H). CL-EM (M+1): 510,1.

Ejemplo 10. Preparación del Compuesto N.º 61

Etapas 1: Síntesis de 2-aminopiridin-4-carbotioamida

50 A una disolución de 2-aminoisonicotinamida (100 mg, 0,0729 moles, 1 eq.) en piridina (3 ml), se añadió pentasulfuro de fósforo (83 mg, 0,0365 moles, 0,5 eq.). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Después de completarse, se concentró piridina a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (5 ml)

y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir 33 mg de 2-aminopiridin-4-carbotioamida como un sólido amarillo.

Etapa-2: Síntesis de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo

5 A un RBF de dos bocas (1 litro) dispuesto en baño de hielo, se cargó ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (50 g, 0,248 moles, 1 eq.). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (110 ml, 1,51 moles, 6,1 eq.) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y entonces se calentó a reflujo. El reflujo continuó durante la noche. Se evaporó cloruro de tionilo y se añadió hielo (aprox. 150 g) en la mezcla de reacción. La masa de reacción acuosa se extrajo con DCM (2x200 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para conseguir 50 g (91,7 %) de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo como un líquido amarillo claro.

Etapa-3: Síntesis de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona

15 Se trató una suspensión de cloruro de magnesio anhidro (47 g, 0,214 moles, 0,7 eq.) en tolueno (300 ml) con trietilamina (75,04 ml, 0,535 moles, 2,5 eq.) y malonato de dietilo (41,09 g, 0,257 moles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. A ésta se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (4) (47 g, 0,214 moles, 1 eq.) (se observó una reacción exotérmica hasta 50 °C durante la adición). Se usó tolueno (50 ml) para la transferencia completa de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Después del consumo completo de material de partida, se añadió ácido clorhídrico concentrado (disolución al 35 %) (300 ml) y se separó la capa de tolueno superior. Se evaporó el tolueno a presión reducida por debajo de 50 °C. Al residuo después de la concentración se añadieron DMSO (200 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 12 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Se lavaron los extractos combinados de EtOAc con disolución de salmuera (3x300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La capa de EtOAc se concentró para conseguir 43 g (100%) de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona como un líquido amarillo que solidificó con la refrigeración.

25 *Etapa-4: Síntesis de 1-(4-amino-2-clorofenil)etanona*

Se disolvió 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona (126 g, 0,63 moles, 1 eq.) en MeOH (600 ml). Se añadió polvo de hierro (105,8 g, 1,89 moles, 3 eq.) a la disolución. Se añadió gota a gota HCl concentrado (130 ml, 1,89 moles, 3 eq.) con agitación constante. La mezcla de reacción se calentó entonces a 70 °C durante 12 h. La reacción se monitorizó por CCF y NMR. La mezcla de reacción mostró la presencia de material de partida. Se añadieron otra vez la misma cantidad de polvo de hierro y HCl concentrado a 70 °C y continuó el calentamiento a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se monitorizó otra vez por CCF y NMR. Después de completarse la reacción, se filtró el polvo de hierro a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado de MeOH. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (5x300 ml). Se combinaron los extractos de EtOAc, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para conseguir 100 g de producto en bruto. Se purificaron 71 g del producto en bruto a través de columna de sílice (N.º 100-200) usando 0-20 % de EtOAc: hexano como eluyente para conseguir 38,6 g (52,5 %) de 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona (6) como un sólido sólido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

Etapa-5: Síntesis de N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

40 Se enfrió una disolución de anhídrido trifílico (75,1 g, 0,266 moles, 1,5 eq.) en DCM (600 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota piridina (21,4 ml, 0,266 moles, 1,5 eq.) con agitación constante durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(4-amino-2-clorofenil)etanona (30 g, 0,177 moles, 1 eq.) en DCM (400 ml) manteniendo la temperatura 0 °C con agitación constante durante un periodo de 45 min. Se dejó entonces que la mezcla de reacción llegara a TA y se agitó durante 1 h a TA. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Tras completarse, se añadió agua con hielo (500 ml) y se separó la capa de DCM. La fase acuosa se extrajo otra vez con DCM (2x100 ml). Se combinaron los extractos de DCM lavados con agua con hielo (2x500 ml). Se secó la capa de DCM sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida por debajo de 40 °C para obtener el producto en bruto. Se añadieron dietil éter (200 ml) y pentano (600 ml) en la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción y las aguas madres se concentraron y trituraron en pentano para conseguir 28 g (52,8 %) de N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida como sólido rosa claro.

Etapa-6: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

55 Se enfrió una disolución de N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (21 g, 0,07 moles, 1 eq.) en cloroformo (600 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota bromo líquido (2,9 ml, 0,004 moles, 0,8 eq.) disuelto en cloroformo (400 ml) durante un periodo de 40 min, manteniendo la temperatura entre 0-10 °C. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se agitó a TA durante 18 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN, que indicó la presencia de material de partida y compuesto deseado junto con cierta cantidad de N-(3-cloro-4-(2,2-dibromoacetil)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (impureza de dibromo). Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio (200 ml) y se separó la capa de cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2x100 ml).

Se combinaron la capa de cloroformo principal y los extractos de cloroformo, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un líquido claro como residuo. A ésta se añadieron dietil éter (50 ml) y pentano (250 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se separó por filtración y se concentraron las aguas madre. El producto en bruto obtenido se trituró con pentano (~50 ml) para obtener un sólido blanco. El sólido blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para conseguir 20 g de N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida con contenido de aproximadamente el 35 % de material de partida, es decir, N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida por RMN. La mezcla de ambos se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 5-7: Síntesis de N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-5-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida:

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (50 mg, 0,132 mmoles, 1 eq.) y 2-aminopiridin-4-carbotioamida (32,8 mg, 0,132 mmoles, 1 eq.) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para conseguir 6,8 mg de N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-5-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,25 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H). CL-EM: (M+1) 435,1.

Ejemplo 11. Preparación del Compuesto N.º 62

Etapas 1-7: Síntesis de N-{3-cloro-4-[2-(2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

Véase el Ejemplo 10.

Etapas 8-10: Síntesis de N-(3-cloro-4-(2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)tiazol-5-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

Se cargó N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-5-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (50 mg, 0,115 mmoles, 1 eq.) en piridina (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,01 ml, 0,115 moles, 1 eq.) con agitación constante. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se evaporó piridina y se añadió agua y la mezcla se extrajo en EtOAc (3x100 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para conseguir 1,3 mg de N-(3-cloro-4-(2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)tiazol-5-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,2 (s, 1H). CL-EM: 513 (M+1).

Ejemplo 12. Preparación del Compuesto N.º 63

Etapas 1-6: Síntesis de N-(2-metoxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida:

Véase el Ejemplo 7.

Etapas 7-10: Síntesis de 1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida

Se cargó 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida (17 mg, 0,037 mmoles, 1 eq.) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución 1 M de tribromuro de boro (0,12 ml, 0,11 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se agitó a TA durante 12 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se añadió bicarbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo en EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para conseguir (1,5 mg) de 1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida como la sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,84 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H) CL-EM (M+1): 444,4.

Ejemplo 13. Preparación del Compuesto N.º 64

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,263 moles) y 2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-carbotioamida (55,5 mg, 0,237 moles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (27 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,84 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,87 (m, 2H). CL-EM (M+1): 516,1.

Ejemplo 14. Preparación del Compuesto N.º 65

Etapas 1-5: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

Véase el Ejemplo 6

Etapa-6: Síntesis de 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida

Se cargó N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)metanosulfonamida (50 mg, 0,133 mmoles) y 2-neopentilpiridin-4-carbotioamida (50 mg, 0,10 mmoles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa para conseguir 14 mg de 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoxi-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,33 - 8,14 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,06 (s, 9H). CL-EM: 486 (M+1).

Ejemplo 15. Preparación del Compuesto N.º 66

Se enfrió una disolución de anhídrido triflico (0,03 ml, 0,17 mmoles, 1,5 eq.) en DCM (8 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota piridina (0,01 ml, 0,17 mmoles, 1,5 eq.) con agitación constante durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (50 mg, 0,115 mmoles, 1 eq.) en DCM (2 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C con agitación constante durante un periodo de 5 min. Entonces se dejó que la mezcla de reacción llega a TA y se agitó durante 1 h a TA. La reacción se monitorizó por CL-EM y RMN. Tras completarse, se añadió agua con hielo (10 ml) y se separó la capa de DCM. La fase acuosa se extrajo otra vez con DCM (2x20 ml). La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía de fase inversa para conseguir 9,26 mg de N-(3-cloro-4-[2-(2-trifluorometanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 8,40 - 8,22 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 7,6, 3,6 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 566,8.

Ejemplo 16. Preparación del Compuesto N.º 67

Se cargaron N-[4-(2-bromotiazol-4-il)-3-cloro-fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (300 mg, 0,71 mmoles, 1 eq.), ácido [4-(piperidin-1-carbonil)fenil]borónico (233 mg, 1,4 eq.) y carbonato sódico (189 mg, 2,5 eq. en 1 ml de agua) en 5 ml de DMF en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 7 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (82,5 mg, 0,1 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 3 min y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA; se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[4-(piperidin-1-carbonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (207 mg) como un sólido blanco como la base libre. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ (ppm): 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,55 (s, 2H). CL-EM (M+1): 530,1.

Ejemplo 17. Preparación del Compuesto N.º 68

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (200 mg, 0,4761 mmoles) y 1-isopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (150,9 mg, 0,5714 mmoles), carbonato sódico (100 mg, 0,952 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0,0476 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA; se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (135 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 1,77 (m, J = 9,4 Hz, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM (M+1): 479,1.

Ejemplo 18. Preparación del Compuesto N.º 69*Etapa-1: Síntesis de N-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida*

Se suspendió 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (506 mg, 1 mmoles, 1 eq.) en DCM (18 ml), luego se añadió TEA (808 mg, 4 eq.) y se agitó durante 5 min a TA. La mezcla se mantuvo en condición de baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de mesilo (458 mg, 2 eq.) y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. La reacción se monitorizó por RMN ¹H. Después de completarse la reacción, el disolvente se evaporó para conseguir el producto deseado como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa-2: Síntesis de 4-(4-bromo-2-tienil)-2-terc-butil-piridina

Se cargaron 2,4-dibromotiofeno (150 mg, 0,62 mmoles), 2-terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (242 mg, 1,5 equiv) y carbonato sódico (164 mg, 1,54 mmoles, 2,5 eq. en 1,0 ml de agua) en dimetilformamida (5 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 8 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,05 mmoles) y Xantphos (35,8 mg, 0,1 eq.), la mezcla se purgó adicionalmente durante 3

min, y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA; se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-(4-bromo-2-tienil)-2-terc-butil-piridina en bruto, que se usó como tal para la siguiente etapa de síntesis sin más purificación.

Etapa-3: Síntesis de N-[4-[5-(2-terc-butil-4-piridil)-3-tienil]-3-clorofenil]metanosulfonamida

Se cargaron 4-(4-bromo-2-tienil)-2-terc-butil-piridina (170 mg, 0,576 mmoles, 1 eq.), N-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida (286 mg, 1,5 eq.) y carbonato sódico (152 mg, 2,5 equiv) en DMF (5 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 7 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0,1 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 3 min y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{4-[5-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiofen-3-il]-3-clorofenil}metanosulfonamida (64 mg) como un sólido amarillo claro como la sal de formiato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). CL-EM (M+1): 421,1.

Ejemplo 19. Preparación del Compuesto N.º 70

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (200 mg, 0,527 moles) y 2-(ciclohexilmetil)piridin-4-carbotioamida (111,2 mg, 0,475 moles) en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclohexilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (45 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,46-8,36 (m, 3H), 8,07 (d, j=8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,3Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 7,3Hz, 2H), 1,88 (m, J = 10,9Hz, 1H), 1,76 (m 5H), 1,35 (m, 5H). CL-EM (M+1): 516,1.

Ejemplo 20. Preparación del Compuesto N.º 71

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido naftaleno-1-il-borónico (61,3 mg, 0,3571 mmoles), carbonato de cesio (155 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (40 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,69-8,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 469,0.

Ejemplo 21. Preparación del Compuesto N.º 72

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido 1H-indol-6-il-borónico (57,4 mg, 0,357mmol), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (43 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,10 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 457,9.

Ejemplo 22. Preparación del Compuesto N.º 73

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido 3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenilborónico (105,7 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(4-{2-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (10 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,06-7,94 (m, 2H), 7,91-7,80 (d, J = 1,9

Hz, 1H), 7,71-7,67 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,38-7,27 (m, 4H), 3,33 (d, J = 15,4 Hz, 2H). CL-EM (M+1): 593,2.

Ejemplo 23. Preparación del Compuesto N.º 74

5 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido bifeníl-2-ilborónico (70 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476mmol), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,238 moles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (18 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,92 (d, J =7,8 Hz, 2H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, J =2,2 Hz 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 3H). CL-EM (M+1): 495.

Ejemplo 24. Preparación del Compuesto N.º 75

15 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido isoquinolin-4-ilborónico (61,7 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(isoquinolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (18 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 9,41 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98-8,12 (m, 2H), 7,88 (m, 1H)), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 469,9.

Ejemplo 25. Preparación del Compuesto N.º 76

30 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (108 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (54,2 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J =8,4, Hz, 1H), 4,60 (d, J =14,5 Hz, 2H), 3,67 (d, J =12,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (d, J =10,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H). CL-EM (M+1): 518,06.

Ejemplo 26. Preparación del Compuesto N.º 77

40 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (79,6 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (3,2 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J =8,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CL-EM (M+1): 437,9.

Ejemplo 27. Preparación del Compuesto N.º 78

50 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 4-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzenosulfonamida (133 mg, 0,357 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-[4-(2-cloro-4-trifluorometanosulfonamidofenil)-1,3-tiazol-2-

il]fenil)-4-metilbenceno-1-sulfonamida (35,2 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). CL-EM (M+1): 588.

Ejemplo 28. Preparación del Compuesto N.º 79

5 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (64,9 mg, 0,3571 mmoles), carbonato de cesio (155 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (11 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90(s, 3H). CL-EM (M+1): 479,0.

Ejemplo 29. Preparación del Compuesto N.º 80

20 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido 1H-indol-4-il-borónico (57,5 mg, 0,3571 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (30 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 457,7.

Ejemplo 30. Preparación del Compuesto N.º 81

Etapa-1: Síntesis de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida

30 Se calentó una disolución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (100 mg, 0,528 mmoles) en ácido sulfúrico conc. (1,2 ml) y ácido acético glacial (0,8 ml) a 120 °C durante 0,5 h, monitorizado por CCF. La reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 80 mg de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanquecino.

Etapa-2: Síntesis de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenocarbotioamida

40 Se calentó una disolución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (500 mg, 2,414 mmoles) y reactivo de Lawesson (1,95 g, 4,821 mmoles) en tolueno (30 ml) a 80 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 de malla) usando 10 % de EtOAc en hexano como eluyente para obtener 100 mg de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenocarbotioamida como un compuesto pegajoso amarillo.

Etapa-3: Síntesis de N-[3-cloro-4-[2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tiazol-4-il]fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida

45 Se calentó una disolución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenocarbotioamida (50 mg, 0,224 mmoles) y N-[4-(2-bromoacetil)-3-cloro-fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (170 mg, 0,446 mmoles) en etanol (10 ml) a 70 °C durante 40 min, monitorizada por CCF. La reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para obtener N-[3-cloro-4-[2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tiazol-4-il]fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (22 mg) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 2H), 7,53 (td, J = 8,4, 2,6 Hz 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 31. Preparación del Compuesto N.º 82

55 Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (58,5 mg, 0,3571 mmoles), carbonato de potasio (65 mg, 0,476 mmoles), dimetilformamida (5 ml), agua (0,5 ml) en un matraz redondo de 2 bocas y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min.

Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA; se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (15 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 9,3 Hz, 2H). CL-EM (M+1): 460,6.

Ejemplo 32. Preparación del Compuesto N.º 83

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido [3-(bromometil)fenil]borónico (61,3 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-[2-[3-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (9 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97 - 7,79 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H). CL-EM (M+1): 448,9.

Ejemplo 33. Preparación del Compuesto N.º 84

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido [2-(bromometil)fenil]borónico (56 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-[2-[2-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (25 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 3,7, 1,9 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H). CL-EM (M+1): 449,1.

Ejemplo 34. Preparación del Compuesto N.º 85

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido [2-(1-piperidil)-4-piridil]borónico (53 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-[2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (56 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,23 - 8,07 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,17 (s, 2H), 1,60 (dt, J = 9,7, 5,7 Hz, 4H). CL-EM (M+1): 504,0.

Ejemplo 35. Preparación del Compuesto N.º 86

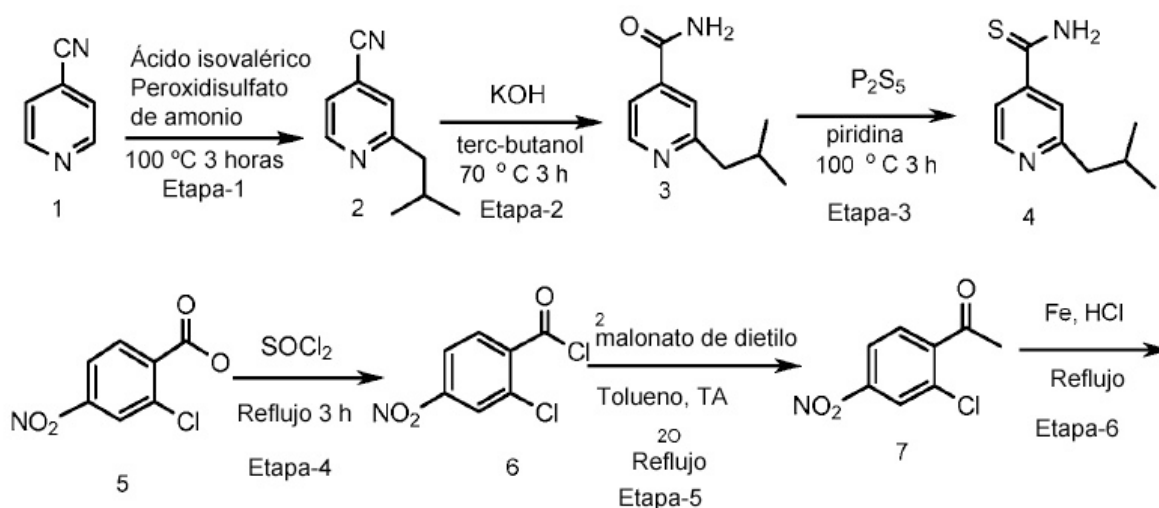
Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido (3-metil-4-piridil)borónico (35 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (13 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H). CL-EM (M+1): 434,4.

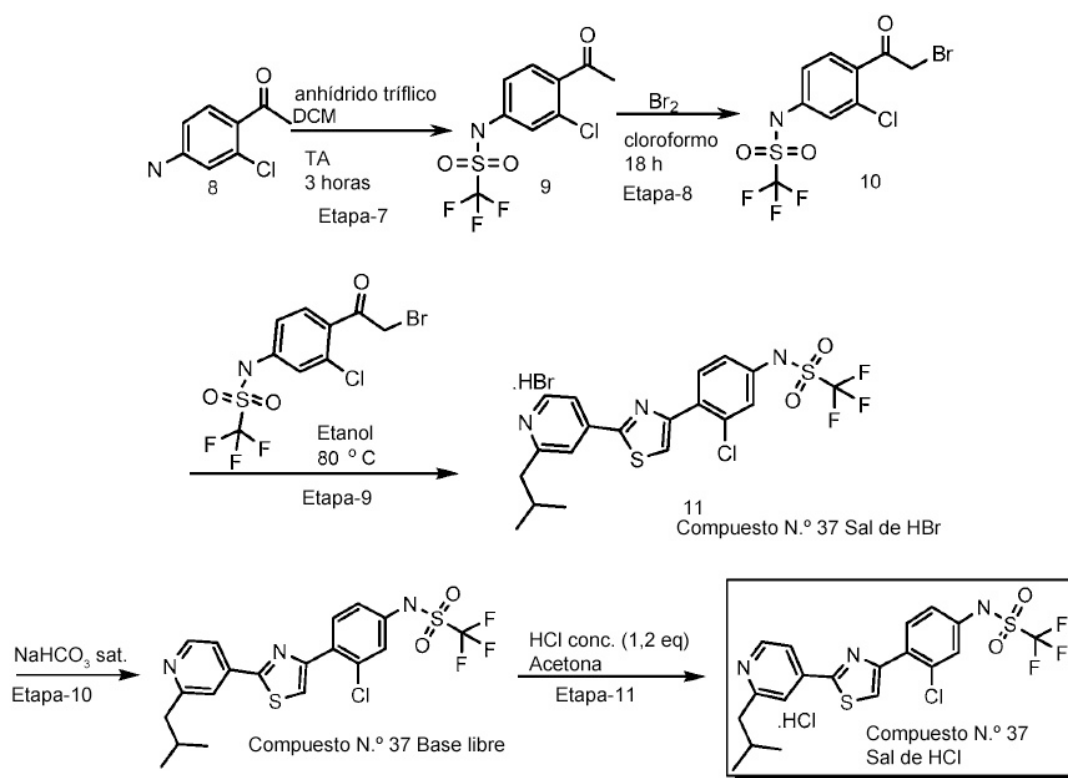
Ejemplo 36. Preparación del Compuesto N.º 87

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (63 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-[3-cloro-4-(2-{1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (37 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H). CL-EM (M+1): 459,5.

Ejemplo 37. Preparación del Compuesto N.º 37

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (50 mg, 0,132 mmoles) y 2-isobutilpiridin-4-carbotioamida (25,34 mg, 0,132mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. (Rendimiento: 17 mg de sal de TFA). RMN ¹H (sal de TFA, CD₃OD) δ (ppm): 8,73 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,94 (d, J=7,3 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,6 Hz, 6H).

Síntesis completa del Compuesto N.º 37



Etapa 1: Síntesis de 2-isobutilpiridin-4-carbonitrilo (2)

A una suspensión de 4-cianopiridina (**1**) (30 g, 0,288 moles, 1 equiv.) en agua (210 ml), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (15,3 ml, 0,288 moles, 1 equiv.) manteniendo la temperatura a 20-25 °C. Después de la formación de una disolución transparente, se añadieron AgNO₃ (4,9 g, 0,028 mmoles, 0,0001 equiv.), seguido de ácido isovalérico (160 ml, 1,47 moles, 5 equiv.), a la mezcla de reacción. Se formó una disolución turbia blanca. Entonces se añadió peroxisulfato de amonio (66 g, 0,288 moles, 1 equiv.) disuelto en agua (90 ml). Se formó una disolución transparente negra. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 3 h. La reacción se monitorizó por CCF. Después de completarse, la mezcla de reacción se basificó (pH = 7-8) usando una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con EtOAc (3x750 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera (3x300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: N.º 100-200) usando 0-6 % de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar 2-isobutilpiridin-4-carbonitrilo (**2**) (15 g (32,5 % de rendimiento)) como un líquido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 8,78 - 8,63 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 2-isobutilpiridin-4-carboxamida (3)

Se disolvió 2-isobutilpiridin-4-carbonitrilo (**2**) (15 g, 0,093 moles, 1 equiv.) y KOH (15,7 g, 0,281 moles, 3 equiv.) en *tert*-butanol (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 90 min. La reacción se monitorizó por CCF. Después de completarse, se eliminó el *tert*-butanol a presión reducida; el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3x275 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con *n*-hexano (3x200 ml). Al residuo se añadió dietil éter (50 ml) y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar 2-isobutilpiridin-4-carboxamida (**3**) (13,5 g (81,3 % de rendimiento)) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 3: Síntesis de 2-isobutilpiridin-4-carbotioamida (4)

A una disolución de 2-isobutilpiridin-4-carboxamida (**3**) (13,5 g, 0,075 mol, 1 equiv.) en piridina (135 ml), se añadió P₂S₅ (8,45 g, 0,037 moles, 0,5 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después de completarse, se evaporó la piridina a presión reducida; el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x250 ml). Se combinaron los extractos de EtOAc, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se trituró con *n*-hexano (3x200 ml) para proporcionar 2-isobutilpiridin-4-carbotioamida (**4**) (8 g (54,4 % de rendimiento)) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (ancho, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H),

7,32 - 7,25 (m, 1H), 2,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Etapa 4: Síntesis de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (6)

A un matraz de dos bocas (1 l) dispuesto en baño de hielo se dispuso ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (**5**) (50 g, 0,248 moles, 1 equiv.). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (110 ml, 1,51 moles, 6,1 equiv.) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y entonces se calentó a reflujo. El calentamiento continuó durante la noche. Se evaporó el cloruro de tionilo y se añadió hielo (aprox. 150 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con DCM (2x200 ml). Se combinaron los extractos de DCM, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para conseguir cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (**6**) (50 g (91,7 % de rendimiento)) como un líquido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 8,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

Etapa 5: Síntesis de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona (7)

Se trató una suspensión de cloruro de magnesio anhidro (47 g, 0,214 moles, 0,7 equiv.) en tolueno (300 ml) con trietilamina (75,04 ml, 0,535 moles, 2,5 equiv.) y malonato de dietilo (41,09 g, 0,257 moles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. A ésta se añadió cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (**6**) (47 g, 0,214 moles, 1 equiv.) gota a gota (se observó una reacción exotérmica hasta 50 °C durante la adición). Se usó tolueno (50 ml) para la transferencia completa de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Después del consumo completo de material de partida, se añadió ácido clorhídrico concentrado (disolución al 35 %) (300 ml) y se separó la capa de tolueno superior. Se evaporó el tolueno a presión reducida por debajo de 50 °C. Al residuo se añadieron DMSO (200 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se calentó a 160 °C durante 12 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se añadió agua (40 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Se combinaron los extractos de EtOAc y se lavaron con disolución de salmuera (3x300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa de EtOAc para conseguir 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona (**7**) (43 g (84 % de rendimiento)) como un líquido amarillo que solidificó con la refrigeración. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 8,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 1-(4-amino-2-clorofenil)etanona (8)

Se cargó 1-(2-cloro-4-nitrofenil)etanona (87,8 g, 0,43 moles, 1 equiv.) en metanol (600 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota HCl concentrado (131 ml, 1,29 moles, 3 equiv.) con agitación constante. Después de completarse la adición, se añadió polvo de hierro (98,2 g, 1,75 moles, 4 equiv.) en cuatro partes a intervalos de 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 7 h y la reacción se monitorizó por CCF y RMN. Después de completarse de reacción, se dejó que la mezcla llegada a TA y entonces se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el lecho de Celite se lavó con EtOAc para obtener producto en bruto adicional. Se combinaron ambas porciones y se añadió agua (200 ml). Se separó la capa de EtOAc y fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x500 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para conseguir producto en bruto (57 g). Este producto en bruto precipitó en pentano para conseguir 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona (**8**) (50 g (67 % de rendimiento)) como un sólido rosa. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis de N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (9)

Se enfrió una disolución de anhídrido trifílico (75,1 g, 0,266 moles, 1,5 equiv.) en DCM (600 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota piridina (23,4 ml, 0,266 moles, 1,5 equiv.) con agitación constante durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(4-amino-2-clorofenil)etanona (**8**) (30 g, 0,177 moles, 1 equiv.) en DCM (400 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C con agitación constante durante un periodo de 45 min. Entonces, se dejó que la mezcla de reacción llegara a TA y se agitó durante 1 h a TA. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Tras completarse, se añadió agua helada (500 ml) y se separó la capa de DCM. La fase acuosa se extrajo otra vez con DCM (2x100 ml). Se combinaron los extractos de DCM lavados con agua helada (2x500 ml). Se secó la capa de DCM sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida por debajo de 40 °C para obtener el producto en bruto. Se añadieron dietil éter (200 ml) y pentano (600 ml) a la mezcla, que entonces se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y trituró en pentano para conseguir N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**9**) (28 g (52,8 % de rendimiento)) como un sólido rosa claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d): δ (ppm): 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21(m, 1H), 2,66 (s, 3H).

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (10)

Se enfrió una disolución de N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**9**) (21 g, 0,07 moles, 1 equiv.) en cloroformo (600 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota bromo líquido (2,9 ml, 0,004 moles, 0,8 equiv.) disuelto en cloroformo (400 ml) durante un periodo de 40 min, manteniendo la temperatura de reacción entre 0-10 °C. Se dejó que la mezcla llegada a TA y entonces se agitó a TA durante 18 h. La reacción se monitorizó por CCF y RMN. Hubo una indicación de la presencia de material de partida y compuesto deseado junto con cierta cantidad de N-(3-cloro-4-

(2,2-dibromoacetil)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (impureza de dibromo). Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio (200 ml) y se separó la capa de cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2x100 ml). Se combinaron la capa de cloroformo principal y los extractos de cloroformo, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un líquido claro como residuo. A éste se añadieron dietil éter (50 ml) y pentano (250 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado. Se trituró el producto en bruto obtenido con pentano (~50 ml) para obtener un sólido blanco. Este sólido blanco se filtró y se secó a vacío para conseguir N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**10**) (20 g) que contuvo aproximadamente 35 % de material de partida, es decir, N-(4-acetil-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**9**) por RMN. La mezcla de productos se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ (ppm): 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,51 (s, 2H).

Etapa 9: Síntesis de N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (11)

Se cargaron N-(4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**10**) (15,5 g, 0,041 moles, 1 equiv.) y 2-isobutilpiridin-4-carbotioamida (5,2 g, 0,027 moles, 0,65 equiv.) en etanol (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó a 0 °C durante 30 min. El sólido obtenido se aisló por filtración y se lavó con etanol frío (2x5 ml). El sólido obtenido se secó a vacío para conseguir N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**11**) (10,2 g (53,6 % de rendimiento)) como la sal de bromhidrato. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ (ppm): 8,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,57 - 8,45 (m, 3H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). UPLC: En el método, tipo de columna: ACQUITY BEH SHIELD C18, columna ID: 2,1*50 mm, 1,7 μ; caudal - 0,35 ml/min, fase móvil A: 0,05 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 10 % de B a 50 % de B en 1 min, mantener durante 0,5 min, 50 % de B a 90 % de B en 0,1 min, mantener durante 1 min, 90 % de B a 10 % de B en 0,4 min, el compuesto eluyó en un tiempo de retención de 2,66 min.

Etapa 10: Síntesis de N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida - base libre (12)

Se cargo sal de bromhidrato de N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**11**) (88,5 g) en un matraz y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico (300 ml) de manera que el pH llegara a ser ligeramente básico (pH=7-8). Se añadió EtOAc (3x500 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA hasta que la mezcla se volvió clara. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml). Se secó la capa de EtOAc sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para conseguir N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (**12**) (46,3 g (61 % de rendimiento)) como la base libre. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ (ppm): 8,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,86 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 11: Síntesis de clorhidrato de N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (13)

Se cargó N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida - base libre (**12**) (46,4 g, 0,097 moles, 1 equiv.) en acetona (1,5 l) y se agitó a TA durante 5-10 min hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió gota a gota una disolución de ácido clorhídrico concentrado [~35 % v/v] (13,3 ml, 0,126 moles, 1,3 equiv.) en acetona (85 ml) con agitación constante. Después de la adición, el pH de la mezcla de reacción fue 1-2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. El sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó con acetona (3x100 ml) (el lavado se realizó sin vacío y una vez la acetona fue absorbida por el sólido, el disolvente se eliminó por filtración a vacío). El lavado se repitió hasta que el filtrado fue incoloro. El sólido amarillo claro obtenido se secó a 50 °C a presión reducida durante 2 h para conseguir N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il) tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida - sal de clorhidrato (13) (44 g (88 % de rendimiento)). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ (ppm): 8,81 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,58 - 8,45 (m, 3H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). Punto de fusión: 165 °C - 173 °C (FB). CL-EM - (M+1): 475,9 (99,5%). En el método, tipo de columna: HYPERSILGOLD, C18, columna ID: 4,6*50 mm, 5 μ; fase móvil A: 0,05 % de ácido fórmico en H₂O; fase móvil B: 0,01 % de ácido fórmico en acetonitrilo. Gradiente: 10 % de B a 90 % de B de 0,2 a 2 min, mantener durante 2,5 min, 10 % de B en 0,1 min. Flujo: 0,7 ml/min. El compuesto deseado tiene TA de 4,514 min. UPLC - En el método, tipo de columna: ACQUITY BEH C18; columna ID: 2,1*50 mm, 1,7 μ; caudal: 0,35 ml/min. Fase móvil A: 0,05 % de TFA. Fase móvil B: Acetonitrilo, gradiente: 10 % de B a 90 % de B en 2,5 min, mantener durante 1 min, 90 % de B a 10 % de B en 0,3 min. El compuesto deseado tuvo TA de 2,793 min. Punto de fusión: 220 °C - 227 °C (sal de clorhidrato).

Ejemplo 38. Preparación del Compuesto N.º 88

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido [3-(1-piperidil)fenil]borónico (53 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min.

Después de añadir acetato de Pd (8 mg, 0,035 mmoles) y Xantphos (27,5 mg, 0,0476 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (25 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,23 (s, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 3H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,01 (q, J = 6,2 Hz, 4H), 1,80 (q, J = 6,0 Hz, 2H). CL-EM (M+1): 502,5.

10 Ejemplo 39. Preparación del Compuesto N.º 89

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y [5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-trisisopropil-silano (109 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-[3-cloro-4-(2-{5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (35 mg) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,10 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H). CL-EM (M+1): 477,1.

15 Ejemplo 40. Preparación del Compuesto N.º 90

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmol) y ácido benzotiofen-3-ilborónico (47 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{4-[2-(1-benzotiofen-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (59 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H). CL-EM (M+1): 475.

20 Ejemplo 41. Preparación del Compuesto N.º 91

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 1-[[5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidina (80 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (80 mg) como un sólido rojo pálido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,11 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H). CL-EM (M+1): 521,4.

25 Ejemplo 42. Preparación del Compuesto N.º 92

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y N-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (76 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA; se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (96 mg) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,25 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 14,6, 7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 4,11 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 1,84 (dt, J = 6,6 Hz, 2H), 1,71 (tt, J = 24,6, 11,7, 6,0 Hz, 4H). CL-EM (M+1): 503,8.

Ejemplo 43. Preparación del Compuesto N.º 93

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (64 mg, 0,261 mmoles), carbonato sódico (63 mg, 0,595), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla se purgó adicionalmente durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (42 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H). CL-EM (M+1): 458,3.

Ejemplo 44. Preparación del Compuesto N.º 94

Se cargaron N-(4-(2-bromotiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (100 mg, 0,2380 mmoles) y ácido 4-quinolilborónico (61,7 mg, 0,3571 moles), carbonato sódico (63 mg, 0,595 mmoles), dimetilformamida (4 ml), agua (1,0 ml) en una botella de vidrio de 25 ml y se aireó con gas nitrógeno durante 5 min. Después de añadir Pd(PPh₃)₄ (27,4 mg, 0,0238 mmoles), la mezcla volvió a purgarse durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se monitorizó por CL-EM. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-[3-cloro-4-[2-(4-quinolil)tiazol-4-il]fenil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (37 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,64 (s, 1H). CL-EM (M+1): 445,3.

Ejemplo 45. Preparación de los Compuestos N.º 6-36, 38-56 y 95-152

Los Compuestos N.º 6-36, 38-56 y 95-152 pueden prepararse usando condiciones análogas a aquellas en tanto los Métodos generales como los Ejemplos proporcionados anteriormente.

Ejemplo B1. Efecto de los compuestos sobre la escisión de SREBP2 y viabilidad celular en células HEPG2.

Se midió la escisión promedio de SREBP2 en células HEPG2 en presencia de los compuestos desvelados en la Tabla 1. Se sembraron células HepG2 a 500.000 células por pocillo en placas de 6 pocillos en DMEM complementado con 10 % de FBS. Después de 2 días, las células se trataron con compuestos (20 µM) durante 1 día en DMEM sin FBS. Las transferencias Western se normalizaron con respecto a actina.

Para las mediciones de viabilidad, se sembraron células HepG2 a 5.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos en DMEM complementado con 10 % de FBS. Después de 1 día en cultivo, las células se trataron con los compuestos (20 µM y 5 µM) durante 3 días en DMEM sin FBS. Se midió la viabilidad por MTS. Se llevó a cabo el tratamiento con compuestos (20 µM y 5 µM) en medio sin FBS, y se midió la viabilidad por MTS.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 como el porcentaje de inhibición a 20 µM, y en la Tabla 4 como el porcentaje de inhibición a 5 µM.

Tabla 3 (20 µM)		
Compuesto N.º	Escisión promedio de SREBP2 (% de inhibición, n=3)	Viabilidad promedio (% de inhibición, n=3)
1	73,7	92,07
2	73	80,5
4	96,07	94,38
5	81,7	99,2
37	94,59	95,03
57	46,9	56,4
58	29,4	67,9
59	60,6	99,8

Tabla 3 (20 μM)		
Compuesto N.º	Escisión promedio de SREBP2 (% de inhibición, n=3)	Viabilidad promedio (% de inhibición, n=3)
60	99,0	100,0
61	2,0	43,0
62	0,0	0,0
63	39,0	47,0
64	97,0	100,0
66	0,0	11,0
67	3,0	20,0

Tabla 4 (5 μM)		
Compuesto N.º	Escisión promedio de SREBP2 (% de inhibición, n=3)	Viabilidad promedio (% de inhibición, n=3)
37	75	94
70	73	100
71	77	97
72	61	94
73	64	99
74	76	97
75	55	88
76	7	3
77	56	41
78	38	87
79	65	74
80	90	86
81	44	88
82	77	82
83	2	0
84	20	18
85	82	93
86	54	27
87	50	9
88	90	19
89	53	5100
90	64	99

Tabla 4 (5 μ M)		
Compuesto N.º	Escisión promedio de SREBP2 (% de inhibición, n=3)	Viabilidad promedio (% de inhibición, n=3)
91	16	4
92	59	94
93	28	82
94	35	84
95	39	86

El Compuesto N.º 37 se probó adicionalmente a varias concentraciones para obtener una CI_{50} para la escisión de SREBP2 de 4,6 μ M y viabilidad de 2,15 μ M, como se muestra en la **FIG. 1**.

Ejemplo B2. Efecto de compuestos sobre un xenoinjerto de LnCap humano.

5 Se inocularon células LnCap en ratones macho sin pelo. Los animales se aleatorizaron en 3 grupos de tratamiento (n=10 por grupo) cuando el tamaño del tumor alcanzó 100 mm³. Un grupo se trató por sonda nasogástrica oral con la disolución de vehículo dos veces al día; y otro grupo se trató a 40 mg/kg/po/bid de Compuesto N.º 37. El volumen del tumor se midió por mediciones de compás calibrador dos veces a la semana durante el transcurso del experimento (4 semanas). Los resultados se muestran en la **FIG. 2**.

10 Ejemplo B3. Efecto de los compuestos en diversas líneas celulares.

Citotoxicidad y determinación de CI_{50}

Siembra de células: Se cultivaron células en medio con 10 % de FBS regular. Las células se recogieron respectivamente durante el periodo de crecimiento logarítmico y se contaron usando Countstar. Las células se dividieron en dos conjuntos: un conjunto se cultivó en medio + 5 % de FBS regular y el otro conjunto se cultivó en medio + 5 % de LDFBS (FBS reducido en lípidos). Se ajustaron las concentraciones de células a $2,22 \times 10^4$ células/ml con medio de cultivo respectivo durante el ensayo de CTG de 3 días (la densidad celular se optimizó antes del actual estudio; la densidad celular usada en la prueba puede variar para diferentes líneas celulares). Para cada condición de suero, se añadieron suspensiones de 90 μ l de células a dos placas de 96 pocillos (placa A y B) con la densidad celular final de 2×10^3 células/pocillo durante el ensayo de CTG de 3 días (la densidad celular se optimizó antes del actual estudio; la densidad celular usada en la prueba puede variar para diferentes líneas celulares). Se añadieron 10 μ l de medio de cultivo a cada pocillo del grupo de la placa A para la lectura de T0. Se incubaron todas las placas (grupos A y B) durante la noche en estufa de incubación humidificada a 37 °C con 5 % de CO₂.

Día 0: Lectura de T0: Para el grupo de placa A, se añadió el reactivo CellTiter-Glo® a un volumen igual de medio de cultivo celular presente en cada pocillo (por ejemplo, añadir 100 μ l de reactivo a 100 μ l de medio que contiene células para una placa de 96 de pocillos). Los contenidos se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para facilitar la lisis celular. Se dejó que la placa se incubara a TA durante 10 min para estabilizar la señal luminiscente. Nota: Puede producirse señal luminiscente irregular dentro de las placas estándar por gradientes de temperatura, siembra irregular de células o efectos de borde en placas multipared. Se fijó una etiqueta adhesiva negra Backseal al fondo de cada placa. Se registró la luminiscencia (T0) usando EnVision Multi Label Reader.

30 Día 0: Tratamiento con compuesto: Se disolvieron los compuestos de prueba y controles positivos con PBS como disolución madre a la concentración indicada en el mapa de dilución de artículos de prueba. Se preparó una disolución 500x en DMSO, luego se diluyó con medios de cultivo apropiados (1:50) en 10x disoluciones de trabajo. Se dispensaron 10 μ l (10x) de disoluciones de fármaco en cada pocillo (triplicado para cada concentración de fármaco) del grupo de placa B según el mapa de inoculación de placas. Las placas de prueba se incubaron durante 35 3 días en la estufa de incubación humidificada a 37 °C con 5 % de CO₂.

Día 3: Lectura del grupo de placa B. Se añadió el reactivo CellTiter-Glo® a un volumen igual de medio de cultivo celular presente en cada pocillo (por ejemplo, añadir 100 μ l de reactivo a 100 μ l de medio que contiene células para una placa de 96 de pocillos). Los contenidos se mezclaron durante 2 min en un agitador orbital para facilitar la lisis celular. Se dejó que la placa se incubara a TA durante 10 min para estabilizar la señal de luminiscente. Nota: Puede producirse señal luminiscente irregular dentro de las placas estándar por gradientes de temperatura, siembra irregular de células o efectos de borde en placas multipared. Se fijó una etiqueta adhesiva negra Backseal al fondo de cada placa. Registrar la luminiscencia usando EnVision Multi Label Reader. Se calcularon los valores de CI_{50} para cada compuesto para cada línea celular. Los resultados se muestran en la **FIG. 3** para el Compuesto N.º 37.

Ejemplo B4. Datos PC para los compuestos representativos.

Se recogieron parámetros PC estándar en ratón y perro para el Compuesto N.º 37 en ratón (**FIG. 4A**) y perro (**FIG. 4B**). Se recogieron datos para compuestos adicionales y se presentan en la Tabla B4:

5 Tabla B4: Parámetros PC para compuestos representativos

Comp. N.º	i.v. a 2 mg/kg					p.o. a 10 mg/kg				Biodisponibilidad
	C _{máx} (µM)	ABC _{última} (µM*h)	t _{1/2} terminal (h)	CL (l/h/kg)	V _d (l/kg)	C _{máx} (µM)	T _{máx} (h)	ABC _{última} (µM*h)	t _{1/2} terminal (h)	
5	10,2	41	2,51	0,095	0,345	20,3	1	302	6,96	149,0 %
60	3,38	12,6	3,08	0,288	1,28	6,58	4	57,1	>8 h	90,20 %
64	7,13	38,5		0,055	1,95	32,1	24	526	>8 h	273 %
70	4	2,2	1,1	3,28	5,22	2,2	0,5	5,19	1,04	46,4 %
71	3,57	13,6	3,5	0,251	1,27	7,57	4	51,5	>8 h	75,9 %
80	3,63	8,94	2,8	4,25	1,72	20,6	4	130	>8 h	291,0 %
82	12,6	25,4	3,64	0,137	0,719	25,8	4	175	>8 h	138,0 %
85	0,241	0,655	4,08	4,63	27,3	0,45	2	2,27	>8 h	69,3 %
88	3,44	10,6	3,35	0,3	1,45	8,41	2	51,5	>8 h	96,8 %

Ejemplo B5. Efecto de los compuestos sobre un xenoinjerto MDA-MB-453 *in vivo* humano.

10 Línea celular: Se compró la línea celular de cáncer de mama humano MD-MB-453 de ATCC (Manassas, VA). Las células se cultivaron en CO₂ atmosférico en medio L-15 que contenía 10 % de suero bovino fetal, penicilina-estreptomicina, L-glutamina y piruvato de sodio. Se centrifugaron las células y se resuspendieron a una concentración de 6,0E07 células/ml en medio sin suero sin aditivos, luego se combinó 1:1 con Matrigel™ (Trevigen, Gaithersburg, MD).

15 Implantación quirúrgica de pellas de DHT: Una semana después de la castración, los animales se anestesiaron con una mezcla de isoflurano y oxígeno y se esterilizó el área quirúrgica usando yodo y alcohol. Cada animal se implantó con 12,5 mg de pellas de liberación lenta de 60 días de 5α-DHT (Innovative Research of America, Sarasota, FL) en el lado lateral del cuello entre la oreja y el hombro. La piel se cerró con una sutura de seda 6-0.

20 Inyección de células ortotópicas: Dos días después de la implantación de pellas, los ratones se inocularon mediante inyección debajo del pezón del panículo adiposo mamario número 4 con 200 µl (6,0E06 células) por ratón de la mezcla MD-MB-453:Matrigel recién preparada. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en campanas de flujo laminar filtrado con HEPA.

25 Diseño del estudio: Cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 100 mm³, se aleatorizaron sesenta animales con tumores establecidos y pesos corporales moderados en 6 grupos de tratamiento (Grupo 1-6, n=10 ratones cada uno). El grupo 1 se trató una vez al día con vehículo (20 % de HPBCD). Los grupos 2 a 5 se trataron una vez al día con el Compuesto N.º 37 con (respectivamente) 1, 3, 10 o 30 mg/kg. El grupo 6 se trató dos veces al día (a intervalos de ~8-10 h) con el Compuesto N.º 37 a 10 mg/kg. Todos los tratamientos se administraron como sonda nasogástrica oral (PO) a un volumen de dosis de 5 ml/kg. Las dosis se administraron empezando en el día de estadificación y continuaron durante 42 días (Días 0-41).

El volumen del tumor se midió por mediciones de compás calibrador dos veces a la semana durante el transcurso del experimento (4 semanas). Los resultados se muestran en la **FIG. 5**.

Ejemplo B6. Efecto de los compuestos sobre un xenoinjerto de adenocarcinoma de próstata humana LnCAP *in vivo*.

30 Se realizó un estudio de eficacia del Compuesto N.º 37 sobre xenoinjerto de cáncer LnCap en ratones SCID por MuriGenics, Inc.

Animales experimentales: Se compraron noventa y cinco ratones beis macho con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de Charles River (Hollister, CA) como ratones de 6 a 7 semanas de edad. Tras la llegada, los animales se pesaron usando una balanza electrónica (Ohaus SCOUT® PRO, Parsippany, NJ), se les hizo un examen clínico para garantizar que los animales estaban en buena condición, y se alojaron 5 por jaula. Los animales se mantuvieron en un entorno filtrado con HEPA en un sistema de alojamiento de roedores de ventilación completa Sistema de enjaulado de animales modular (MACS) (Alternative Design, Arkansas). Los controles de las salas para animales se establecieron para mantener temperatura y humedad relativa a $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\% \pm 20\%$, respectivamente. Las salas de jaulas estuvieron en un ciclo de 12:12 de luz/oscuridad. Las jaulas se esterilizaron en autoclave. Se esterilizó en autoclave el agua y se suministró a voluntad a cada jaula mediante botellas de agua. Se obtuvieron Irradiated 2016 Teklad Global 16% Protein Rodent Diet y lecho irradiado SaniChip 7090A de Harlan Teklad (Hayward, CA).

Formulación de compuestos: Se formularon suspensiones de dosis del Compuesto N.º 37 en 20 % de HPCD a 5,0, 15,0, 50,0 y 150 mg/ml (para administración a 1, 3, 10 y 30 mg/kg (mg/kg), respectivamente). Específicamente, se dispuso vehículo en un vial que contenía una cantidad medida de polvo de artículo de prueba y el vial se agitó con vórtex y se sonicó hasta que el artículo de prueba se suspendió completamente, aproximadamente 5-15 minutos. Entonces se llevó el contenido del vial al volumen requerido con vehículo adicional, y la disolución se agitó con vórtex y se sonicó durante 2-5 minutos adicionales. Se prepararon nuevas las suspensiones de dosis (artículo de prueba en 20 % de HPCD) y se usaron en el plazo de una hora desde la formulación.

Línea celular: Se compró la línea celular de cáncer de adenoma de próstata humano LnCaP de ATCC (Manassas, VA). Las células se cultivaron en 1640 RPMI que contenía 10 % de suero bovino fetal. Se centrifugaron las células y se resuspendieron a una concentración de $5,0\text{E}07$ células/ml en medio sin suero sin aditivos, luego se combinaron 1:1 con Matrigel™ (Trevigen, Gaithersburg, MD).

Inyección de células: Aproximadamente 5 semanas antes del inicio proyectado de la dosis, cada ratón se implantó, bajo anestesia de isoflurano, mediante inyección en el flanco izquierdo, con 200 μl ($5,0\text{E}06$ células) por ratón de la mezcla LnCaP:Matrigel recién preparada (50:50). Todos los procedimientos se llevaron a cabo en campanas de flujo laminar filtrado con HEPA.

Diseño del estudio: El diseño del estudio y los tratamientos de todos los grupos se muestran en B6.

Tabla B6. Diseño del estudio

Grupo	Fase de tratamiento (Días 0-39)			
	Agente	Dosis (mg/kg, PO)	Frecuencia	n
1	Vehículo	0	QD	10
2	Compuesto N.º 37	1	QD	10
3	Compuesto N.º 37	3	QD	10
4	Compuesto N.º 37	10	QD	10
5	Compuesto N.º 37	30	QD	10
6	Compuesto N.º 37	10	BID	10

Quando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 100 mm^3 , se aleatorizaron sesenta animales con tumores establecidos y pesos corporales moderados en 6 grupos de tratamiento (Grupo 1-6, n=10 ratones cada uno). El grupo 1 se trató una vez al día con vehículo. Los grupos 2 a 5 se trataron una vez al día con el Compuesto N.º 37 con (respectivamente) 1, 3, 10 o 30 mg/kg. El grupo 6 se trató dos veces al día (a intervalos de ~8-10 h) con el Compuesto N.º 37 a 10 mg/kg. Todos los tratamientos se administraron como sonda nasogástrica oral (PO) a un volumen de dosis de 5 ml/kg. Las dosis se administraron empezando en el día de estadificación y continuaron durante 40 días (Días 0-39).

Se midieron los pesos corporales dos veces por semana usando una balanza electrónica (Ohaus SCOUT® PRO). Los tamaños de los tumores se midieron dos veces por semana usando microcompás calibrador (Mitutoyo, Aurora, Illinois) para medir la dimensión menor perpendicular (W) y la dimensión mayor (L). El volumen del tumor (mm^3) se calculó usando la fórmula $L \times W \times H/2$.

1 h después de la administración de la dosis final en el día 39, los animales se sometieron a cardiocentesis terminal y se sacrificaron. Para cada animal, se recogió sangre como plasma con K_2EDTA , se dividió en 2 alícuotas (mínimo 50 μl cada una) y se congeló a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una alícuota de cada animal se envió a Integrated Analytical Solutions, Inc.

(Berkeley, CA), para la evaluación de la exposición del artículo de prueba; la alícuota restante se retuvo a -80 °C en MuriGenics pendiente de instrucciones adicionales del cliente. En la autopsia, se registraron los pesos corporales terminales, y se cortaron los tumores, se pesaron y se dividieron en dos. Mitades separadas de cada espécimen se ultracongelaron sobre nieve carbónica y se guardaron a -80 °C o fijaron en gotas en 10 % de formalina tamponada neutra (NBF) pendientes de análisis adicionales.

Análisis estadístico: Se realizaron análisis descriptivos y deductivos usando las funciones correspondientes de Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA). El análisis deductivo consistió en comparaciones de la prueba de la t (bilateral, supuesta heterocedasticidad) con datos de los animales administrados con vehículo (Grupo-1). Valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los resultados sobre el efecto del Compuesto N.º 37 sobre los volúmenes de tumor se presentan en las FIGS. 6A y 6B.

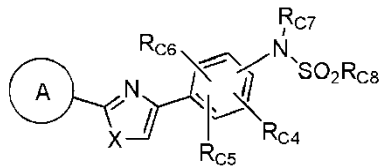
Ejemplo B7. Efecto de los compuestos en un modelo de esteatosis hepática de ratón.

Se determinarán los efectos de los compuestos de la invención en un modelo de selección de ratón con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), proporcionado por Physiogenex. Se alimentan ratones C57BL/6J macho (n=40), 8 semanas edad, con una dieta rica en grasa/colesterol/ácido cólico (dieta "Paigen") durante hasta 21 días, y los compuestos de la invención se administran una vez al día a tanto 5 mg/kg como a 20 mg/kg. Los parámetros a determinar incluyen bioquímica del plasma (ALT, AST, triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos, IL-6), bioquímica del hígado (triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos, expresión de 15 genes por TA-qPCR para evaluar el metabolismo de los lípidos, metabolismo del colesterol, proteólisis de SREBP, estrés de ER, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis) e histología del hígado (H/E, Red Oil con cuantificación). Se evaluarán cambios en el peso del hígado, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos y enzimas.

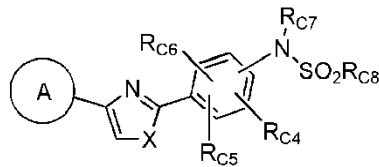
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de

(a) las fórmulas (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A es o bien:

10 i. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno solo un anillo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR_{10R11} y -CONR_{10R11}; o

15 ii. un arilo o heteroarilo, teniendo cada uno más de un anillo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, cicloalquil C3-C6-metilo, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -NR_{10R11} y -CONR_{10R11};

Cada **R_{C4}**, **R_{C5}**, y **R_{C6}**, es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alquenilo C2-C3, alquinilo C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o

20 ramificado, -CO₂H, -CONR_{10R11} o -NHCONH₂; o se toma con **R_{C7}** para formar el resto ;

R_{C7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10R11}, -CO₂-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-alquilo, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-alquilo, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{C8}; o se

toma con uno de **R_{C4}**, **R_{C5}** o **R_{C6}** para formar el resto ;

25 **R_{C8}** es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquenilo C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alquenilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

30 **R_{C8'}** es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquenilo C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquinilo C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alquenilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquinilo C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

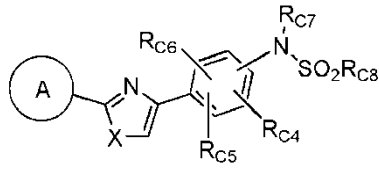
Cada **R_{9a}** y **R_{9b}**, donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

35 **R₁₀** y **R₁₁** son independientemente hidrógeno, -SO₂R_{C8}, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alquenilo C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalquenilo C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una 1λ⁶,2-tiazolidin-1,1-diona, una 1,2λ⁶,3-oxatiazolidin-2,2-diona, o una 1λ⁶,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona;

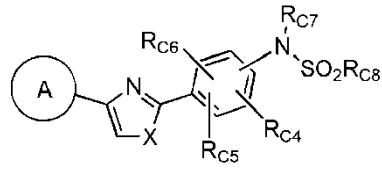
X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que **R_B** es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

40 Cada **m** y **n** es 1, 2 o 3; o

(b) las fórmulas (IIa) o (IIb):



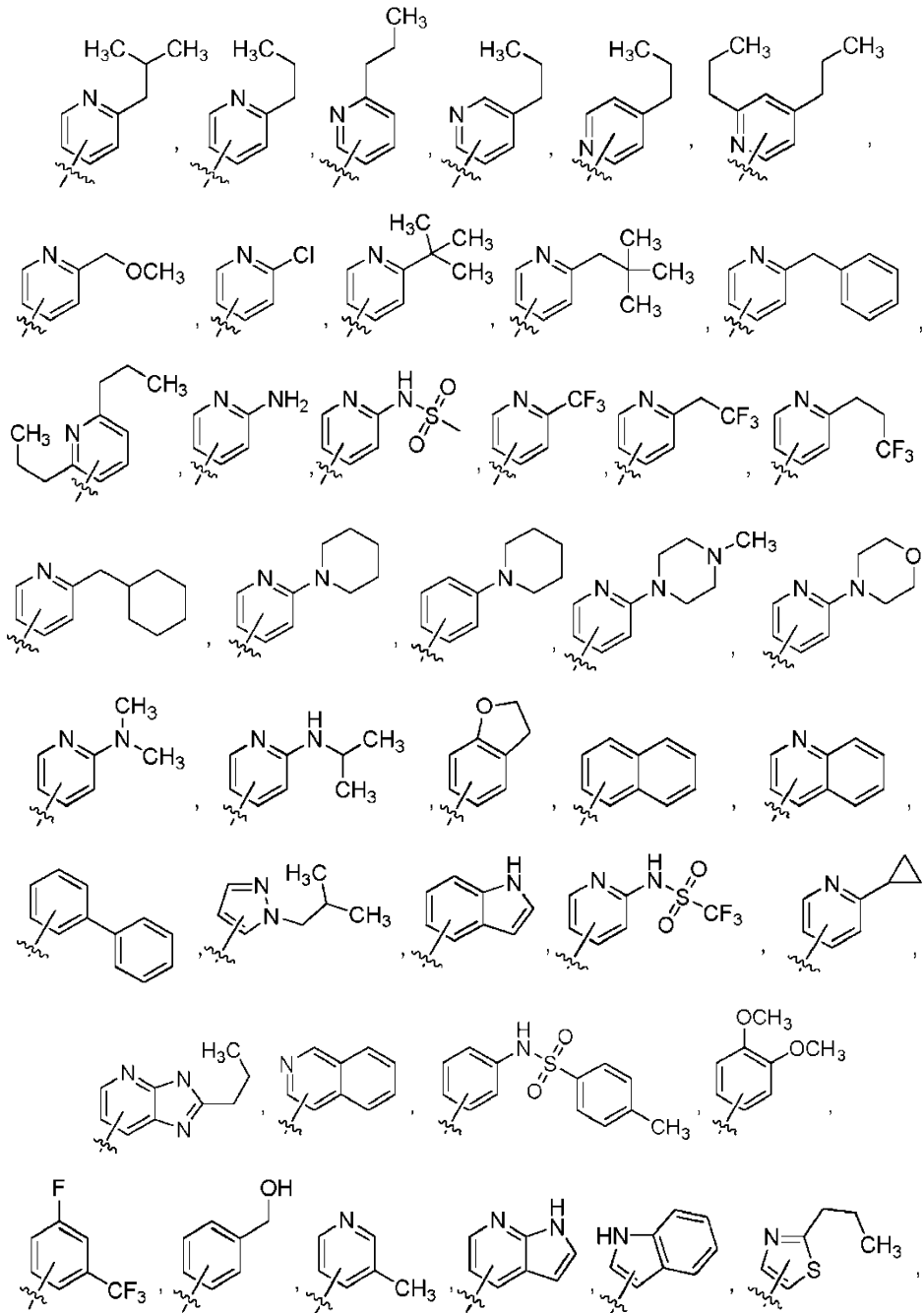
(IIa)



(IIb)

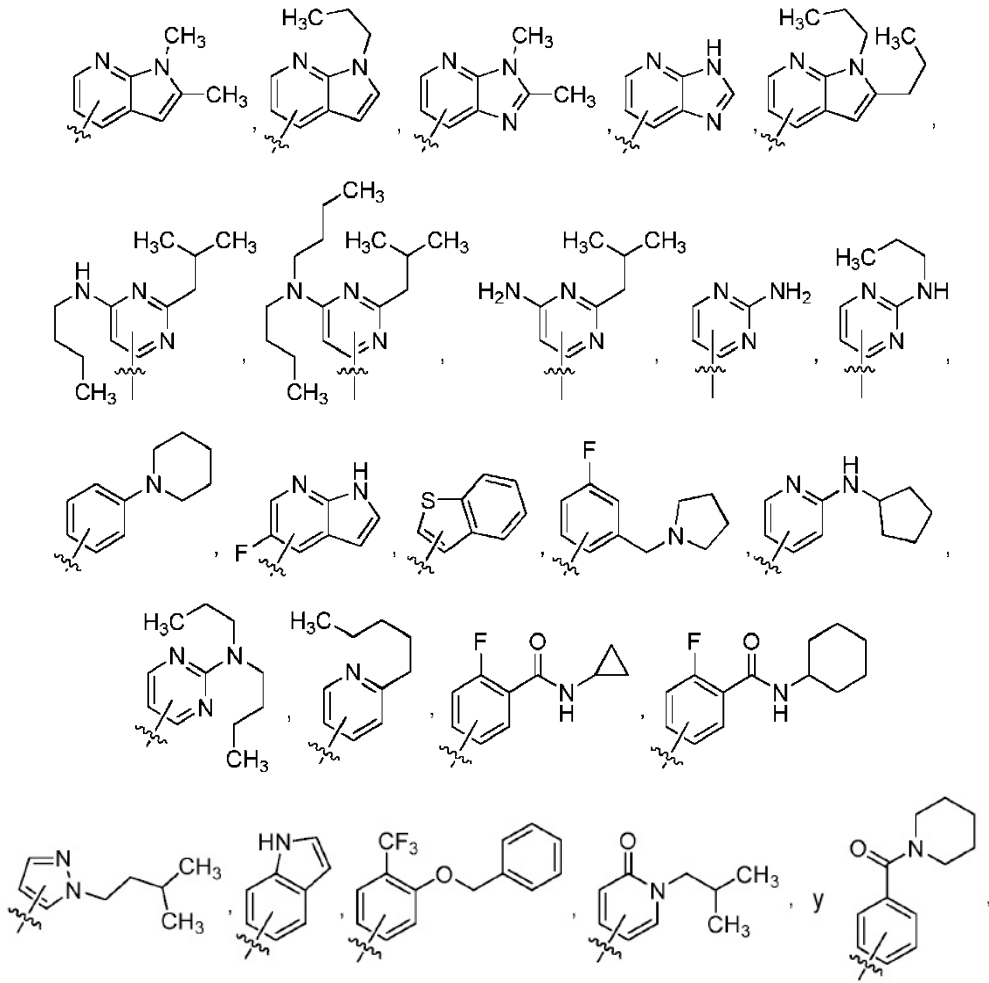
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

(i) **A** es un resto seleccionado del grupo que consiste en:



5

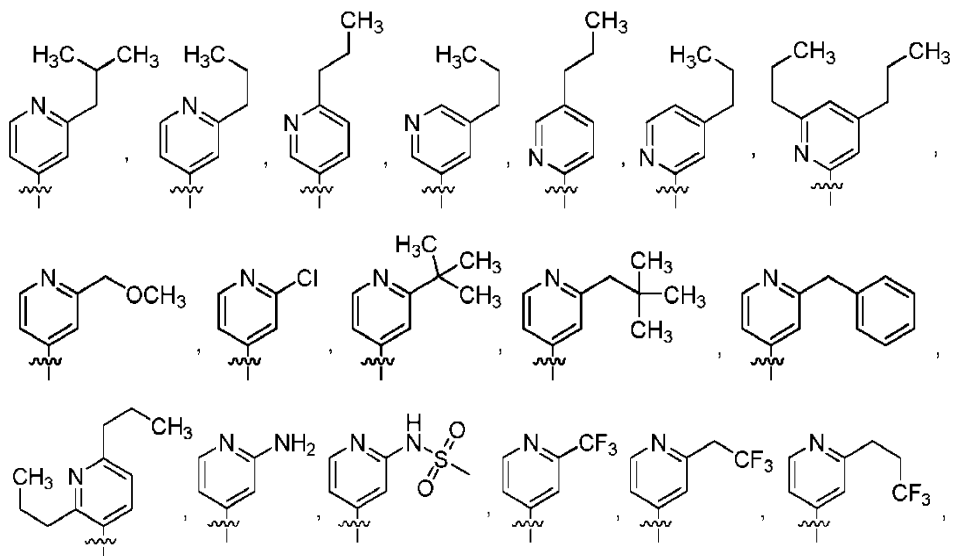
10



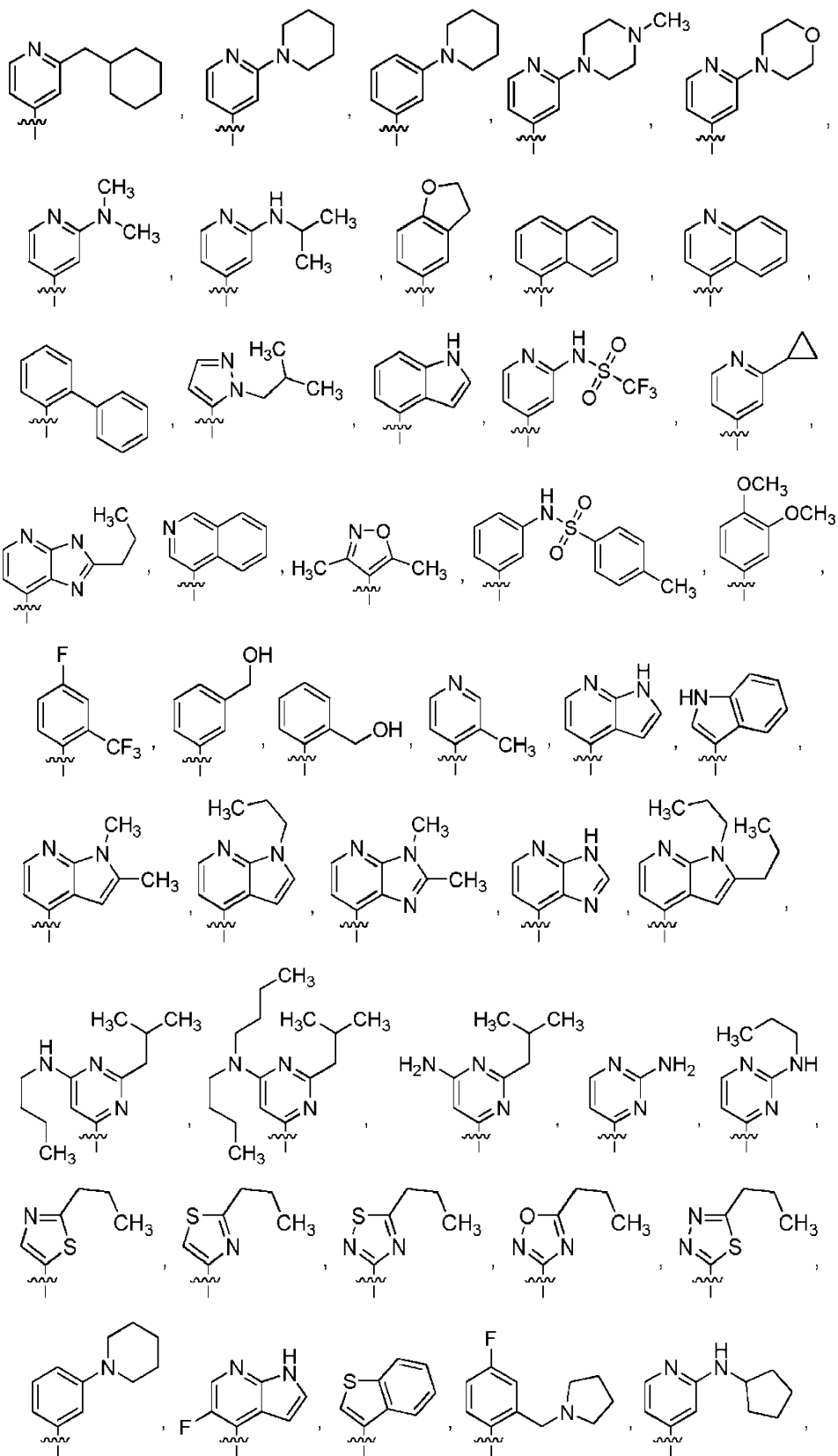
5

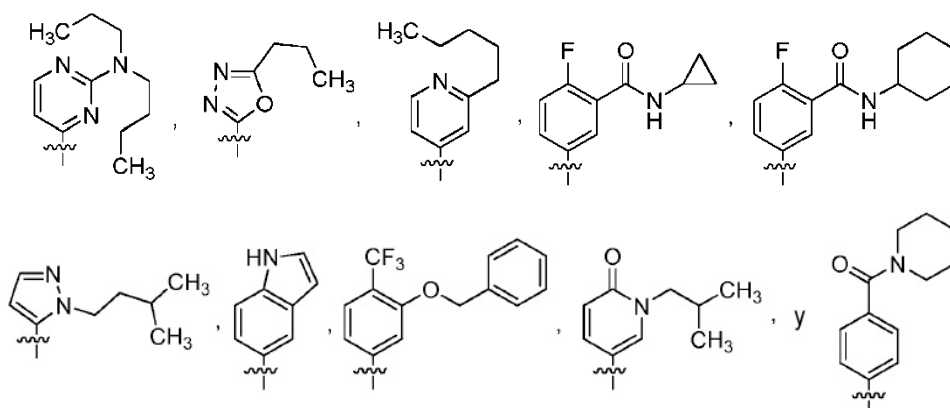
en las que el anillo que contiene X está unido al anillo A en cualquier posición disponible en el anillo A; o

(ii) en las que A es un resto seleccionado del grupo que consiste en:

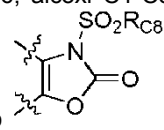


10

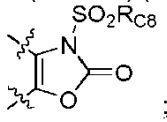




Cada R_{c4} , R_{c5} y R_{c6} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o

5 ramificado, $-CO_2H$, $-CONR_{10R11}$ o $-NHCONH_2$; o se toma con R_{c7} para formar el resto  ;

R_{c7} es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado, $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10R11}$, $-CO_2$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -alquilo, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_n(C=O)$ -alquilo, $-(C=O)CH=CH_2$, $-SO_2R_{c8}$; o se toma

con uno de R_{c4} , R_{c5} o R_{c6} para formar el resto  ;

10 R_{c8} es un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

15 R_{c8} es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, un perhaloalqueno C2-C6 lineal o ramificado, un perhaloalquino C2-C6 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, un alqueno C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno, o un alquino C2-C6 lineal o ramificado que tiene al menos un átomo de halógeno;

Cada R_{9a} y R_{9b} , donde estén presentes, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

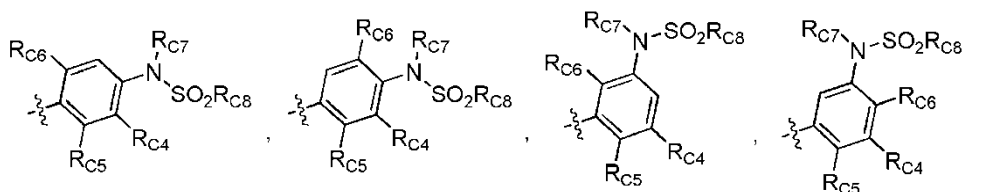
20 R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, $-SO_2R_{c8}$, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alqueno C2-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, o cicloalqueno C3-C6; o se toman conjuntamente con el N al que están unidos para formar un heterociclo C3-C6, pirrolidinona, piperidinona, oxazolidinona, oxazinanona, imidazolidinona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, una $1\lambda^6,2$ -tiazolidin-1,1-diona, una $1,2\lambda^6,3$ -oxatiazolidin-2,2-diona, o una $1\lambda^6,2,5$ -tiadiazolidin-1,1-diona;

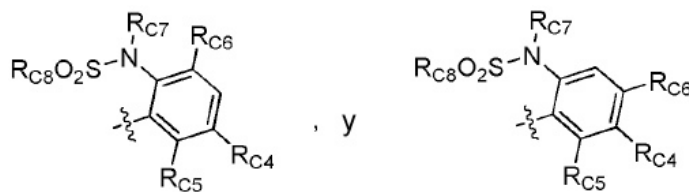
25 X es un heteroátomo seleccionado de S, O; o NR_B en la que R_B es hidrógeno, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un cicloalquilo C3-C6; y

Cada m y n es 1, 2 o 3.

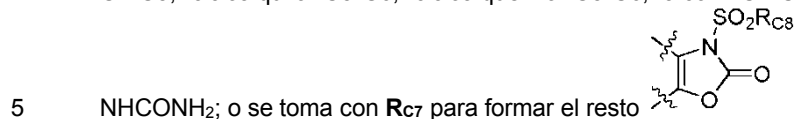
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es S o NR_B , en el que R_B es (a) un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, (b) metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo; o (c) iso-propilo, iso-pentilo o terc-butilo.

30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el anillo de fenilo que contiene los grupos R_{c4} , R_{c5} , R_{c6} y $-NR_{c7}SO_2R_{c8}$ es un resto seleccionado de:





4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, OH, alquilo C1-C3 lineal o ramificado, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, alcoxi C1-C3 lineal o ramificado, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹ o -



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

(a) al menos uno de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es hidrógeno;

(b) dos de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son hidrógeno;

(c) cada **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es hidrógeno;

10 (d) al menos uno de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es halógeno;

(e) dos de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son halógeno

(f) cada **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es halógeno

(g) uno **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es hidrógeno, y los dos restantes de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son halógeno;

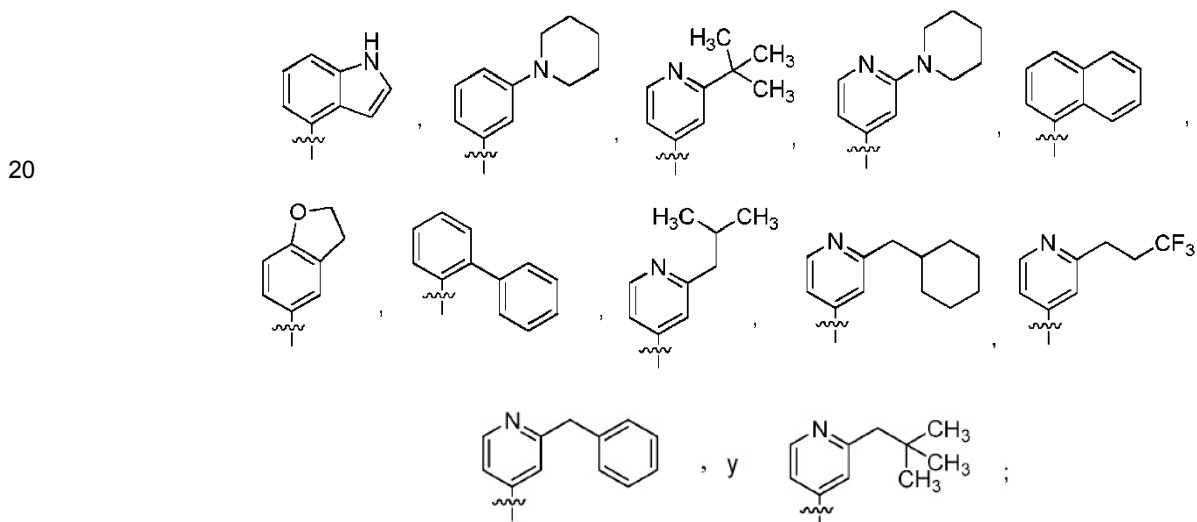
(h) en el que dos de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son hidrógeno, y el restante de **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** es halógeno; o

15 (i) **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son cada uno halógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que **R_{C4}**, **R_{C5}** y **R_{C6}** son cada uno halógeno.

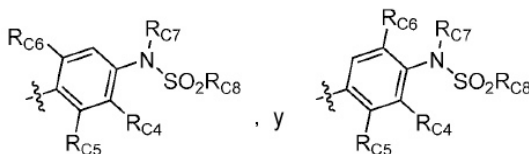
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es un resto seleccionado de



X es S, y

el anillo de fenilo que contiene los grupos **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}** y **-NR_{C7}SO₂R_{C8}**, es un resto seleccionado de:



8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- 5 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1-isobutil-1H-pirazol-5-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 10 N-(3-cloro-4-(2-(1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1,2-dipropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 15 N-(4-(2-(6-(butilamino)-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(6-(dibutilamino)-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(6-amino-2-isobutilpirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-aminopirimidin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-(propilamino)pirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 20 N-(3-cloro-4-(2-(2-(dibutilamino)pirimidin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2'-propil-2,4'-bitiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-tiadiazol-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2'-propil-2,5'-bitiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 25 N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(4-fluoro-3-isobutilfenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 30 N-(3,5-dicloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metilfenil)metanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-isopropilfenil)metanosulfonamida;

- N-(2-etinil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-3-etinil-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-6-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-6-metilfenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 5 N-(4-(4-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-5-cloro-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 10 N-(4-(4-(2-terc-butilpiridin-4-il)oxazol-2-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)oxazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(trifluorometilsulfonil)acrilamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-(metilsulfonamido)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 15 N-(3-cloro-4-(2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(2-idroxi-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(2-idroxi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-idroxiifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- 20 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoksiifenil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-2-metoksiifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 6-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,2,2,2-pentafluoroetanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)metanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-{2-metoksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
- N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-metoksiifenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{4-[2-(2-bencilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 30 N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 1,1,1-trifluoro-N-{2-idroxi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metoksiifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 35 N-{3-cloro-4-[2-(2-trifluorometanosulfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- N-(3-cloro-4-{2-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{4-[5-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiopen-3-il]-3-clorofenil}metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclohexilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 5 N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-(benciloxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(isoquinolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 10 N-{3-cloro-4-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-[4-(2-cloro-4-trifluorometanosulfonamidofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}-4-metilbenceno-1-sulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 15 N-{3-cloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(hidroximetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 20 N-[3-cloro-4-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-[3-cloro-4-(2-{5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiazol-4-il)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{4-[2-(1-benzotiofen-3-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-{2-[4-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 25 N-(3-cloro-4-{2-[2-(ciclopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-{3-cloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(quinolin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(3-cloro-4-(2-(2-cloropiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 30 N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
- 35 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

- 2-(N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)acetato de etilo;
 (2-(N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)etoxi)acetato de metilo;
 N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-N-(2-{{4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxafosfinan-2-il}oxi}etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 5 (N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)acetato de metilo;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(metoximetil)metanosulfonamida;
 N-{4-[2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-clorofenil}-N-({4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3,2λ⁵-dioxafosfinan-2-il}oxi)metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil(trifluorometilsulfonil)carbamato de metilo;
- 10 (N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)metilfosfato de sodio;
 isobutirato de 1-(N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)etilo;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxi)etil)metanosulfonamida;
- 15 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 20 N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-(2-hidroxi)etil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluoro-N-metilmetanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(3-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(2-bromo-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-metil-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
- 25 N-(4-(2-(2-butilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-(metoximetil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(4,6-dipropilpiridin-2-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(4-propilpiridin-2-il)tiazol-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-(2-(2,6-dipropilpiridin-3-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 30 N-(4-(2-(2-(ciclohexilmetil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)-3-metoxifenil)metanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-((trifluorometilsulfonil)metil)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4-(2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 35 5-(4-(2-cloro-4-(trifluorometilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
 5-(4-(2-cloro-4-(trifluorometilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)-N-ciclohexil-2-fluorobenzamida;
 N-(4-(2-(1H-indol-4-il)tiazol-4-il)-3-clorofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(3-(piperidin-1-il)fenil)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

N-(3-cloro-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

N-(2-bromo-4-(2-(2-terc-butilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

N-(2-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;

N-(2-bromo-5-cloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida; y

5 N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

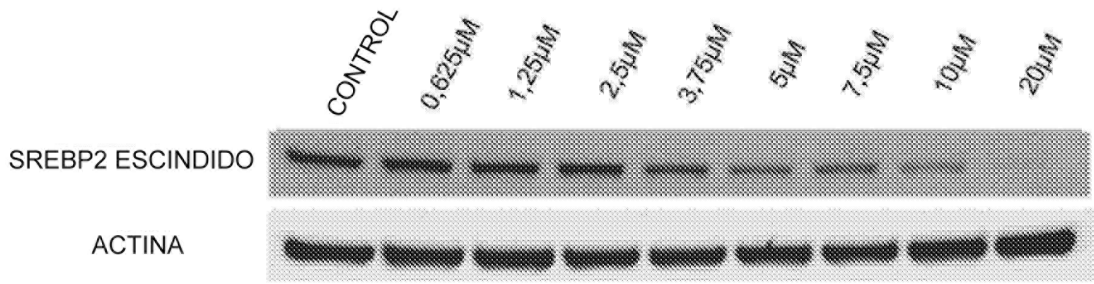
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(3-cloro-4-(2-(2-isobutilpiridin-4-il)tiazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o un trastorno hiperproliferativo.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

15 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de ovario.



CURVA DOSIS-RESPUESTA DEL COMPUESTO N.º 37
N=3

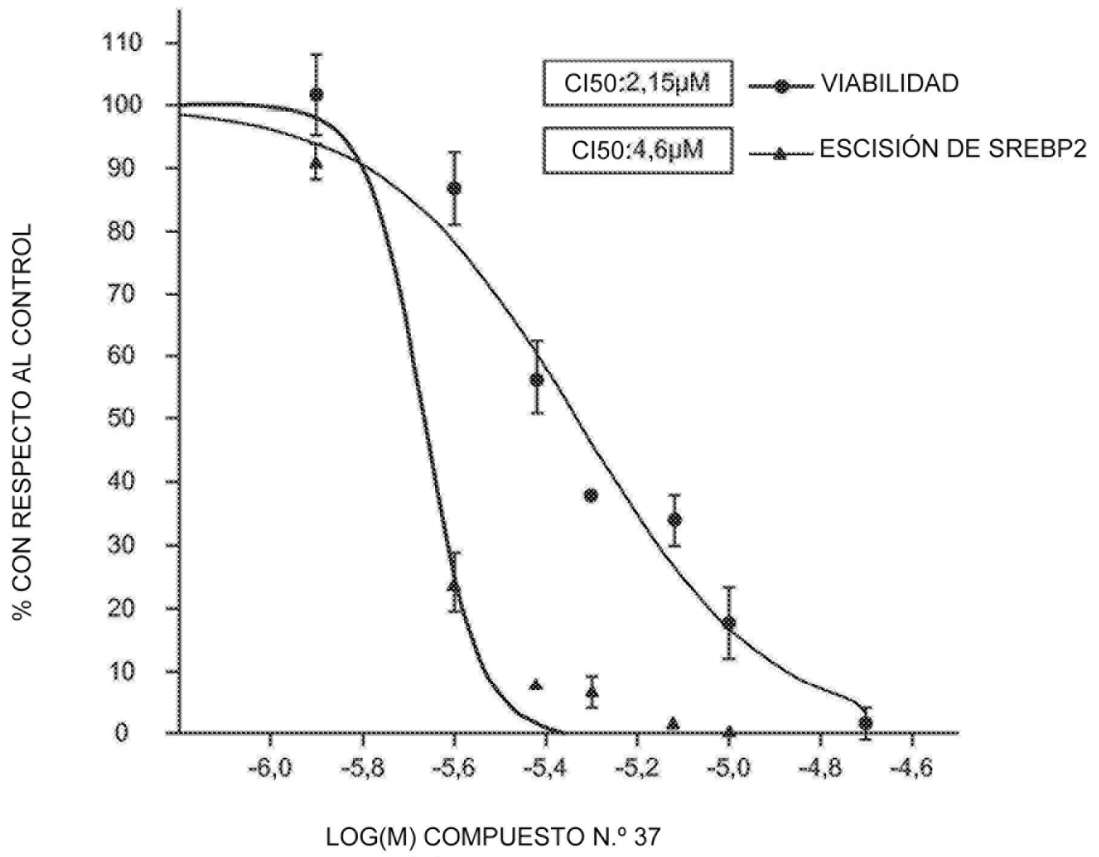


FIG. 1

COMPUESTO N.º 37 EN EL MODELO DE LNCAP: CARGA TUMORAL

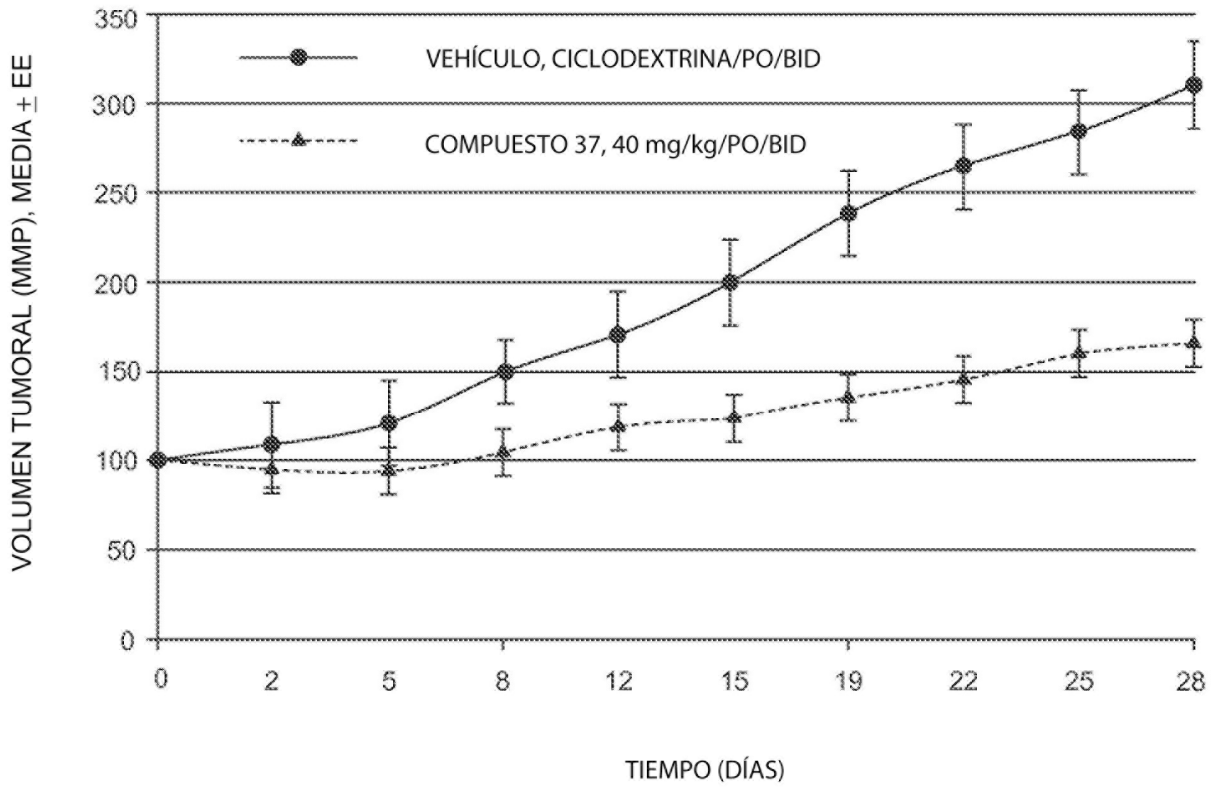


FIG. 2

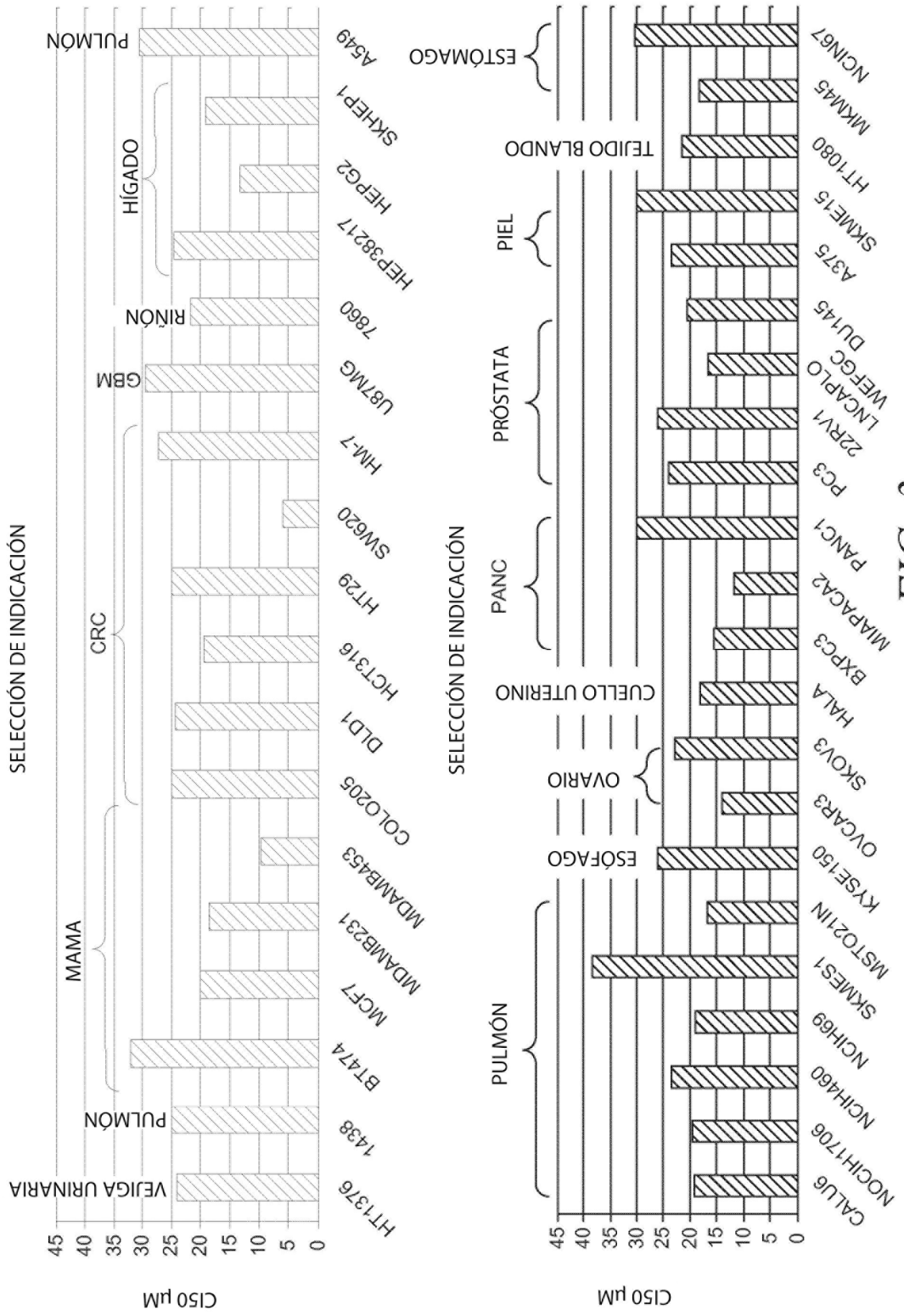


FIG. 3

PO(10MG/KG)	
PARÁMETROS FC	MEDIA
C _{MAX} (µM)	32,4
T _{MAX} (h)	1
ABC _{RÁPIDA} (µM*h)	294
t _{1/2} TERMINAL (h)	4.23
BIODISPONIBILIDAD (%)	151%

COMPUESTO N.º 37
PC DE RATÓN

FIG. 4A

NIVEL DE DOSIS PO (mg/kg)	2(N=3)		10(N=1)	
	MEDIA	DE	PERRO 2002	DE
PARÁMETROS FC				
C _{MAX} (µm)	27,0	1,21	182	-
T _{MAX} (h)	1,5	0	1,5	-
ABC _{RÁPIDA} (µM*h)	449	17,3	4200	-
t _{1/2} TERMINAL (h)	10,7	2,05	11,3	-
BIODISPONIBILIDAD (%)	99,3%	20,1%	62,9%	-

COMPUESTO N.º 37
PC DE ORAL DE PERRO

FIG. 4B

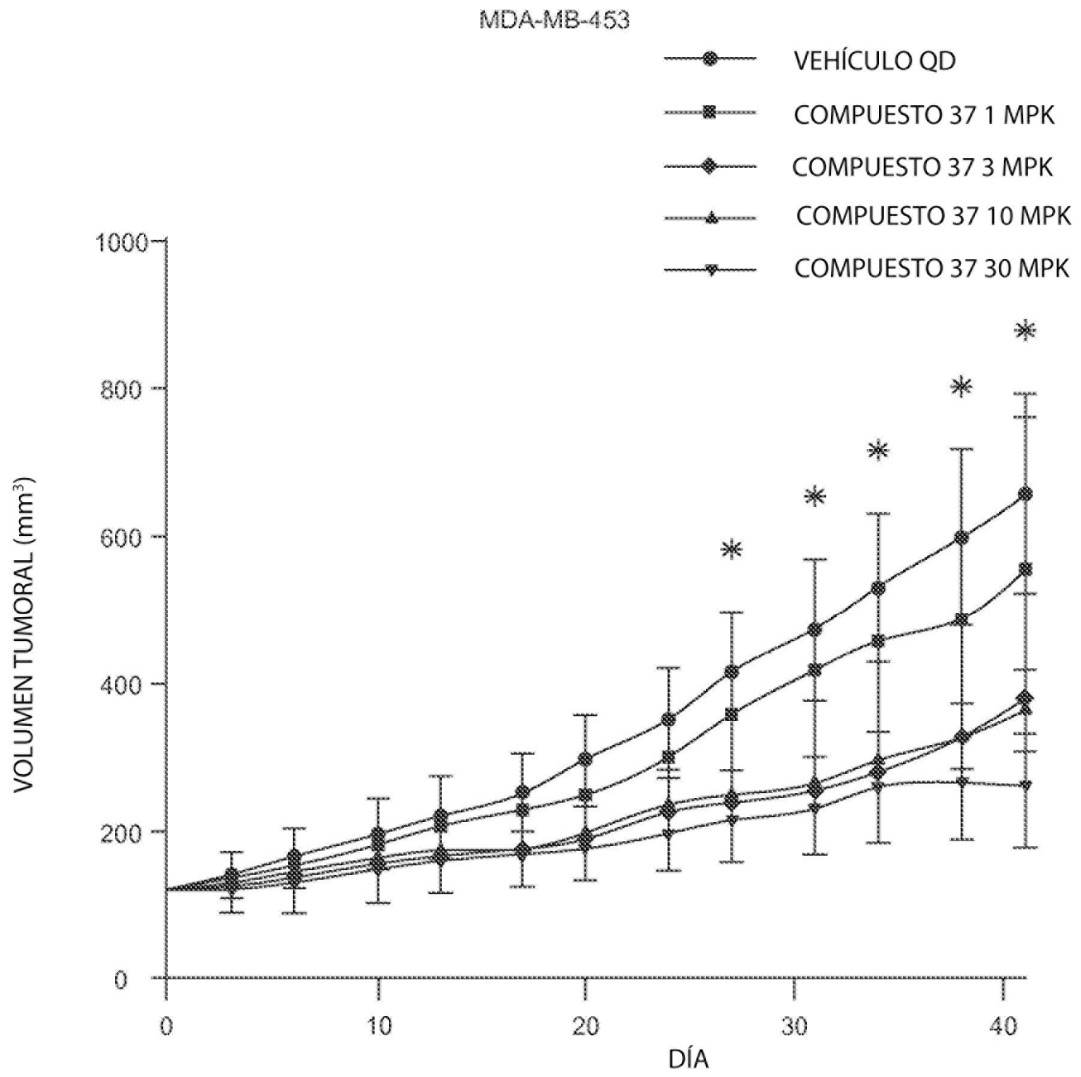


FIG. 5

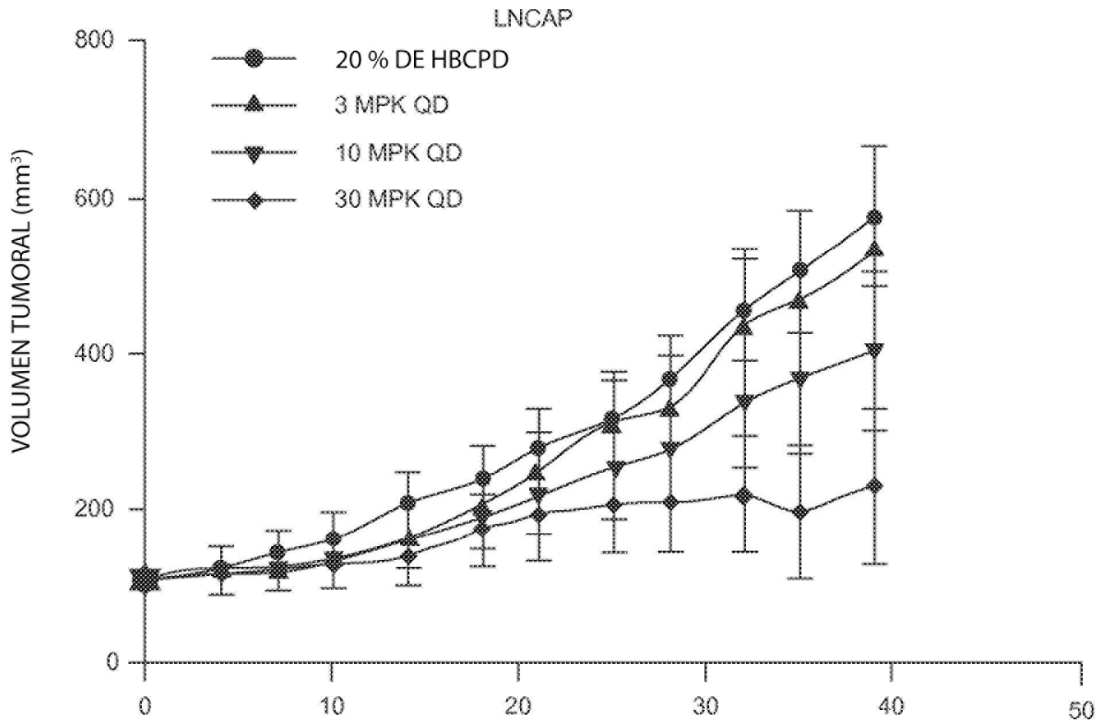


FIG. 6A

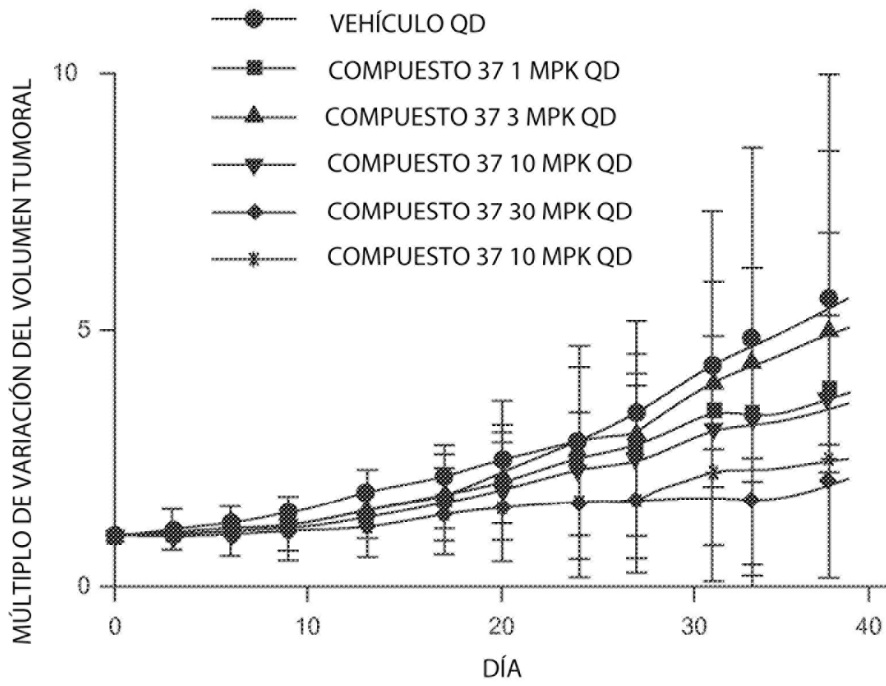


FIG. 6B