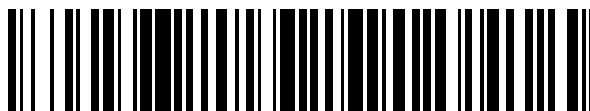


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 001**

51 Int. Cl.:

**A01N 57/00** (2006.01)

**A61K 31/65** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152738**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14770510 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2967073**

54 Título: **Moduladores de LXR**

30 Prioridad:  
**15.03.2013 US 201361787422 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.12.2018**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US y  
EXELIXIS PATENT COMPANY LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**KICK, ELLEN, K.;  
BODAS, MANDAR;  
MOHAN, RAJU;  
BUSCH, BRETT, B.;  
AVERBUJ, CLAUDIA;  
VALENTE, MERIAH;  
WURTZ, NICHOLAS;  
RAO, PRASANNA SAVANOR, MADDU;  
SHETTY, JEEVANPRAKASH y  
VENU, ALLA**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 694 001 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

Moduladores de LXR

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores hepáticos X (LXR). La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Las composiciones se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y/o la profilaxis de cardiopatía coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, y enfermedades cardiovasculares relacionadas. En particular, se proporcionan isómeros y derivados de pirazol para modular la actividad de los LXR.

Antecedentes de la invención

15 La colesterolemia es un factor de riesgo importante para la cardiopatía coronaria (CHD) debido al papel central que el metabolismo del colesterol desempeña en la enfermedad. La lipoproteína de baja densidad (LDL) en circulación se modifica a través de oxidación en tejido vascular. Los macrófagos en el espacio subendotelial captan estas partículas ricas en colesterol y acumulan grandes cantidades de ésteres de colesterol y lípidos pro-inflamatorios, volviéndose de ese modo células espumosas. Esto establece un proceso inflamatorio crónico en la pared arterial que involucra macrófagos, otras células inflamatorias, citocinas y células musculares lisas, seguido de la disrupción de la superficie endotelial arterial, estrechamiento de vasos y, en última instancia, trombosis y oclusión de vasos dando como resultado un infarto de miocardio (IM). La reducción de la LDL en circulación disminuye la captación de LDL oxidada por macrófagos, limitando de ese modo este proceso patológico. Las estatinas disminuyen el riesgo de CHD bajando la LDL. Además de los mecanismos de entrega de colesterol mediados por LDL, hay un proceso de eliminación de colesterol denominado transporte de colesterol inverso (RCT) en el que el colesterol en exceso en tejidos periféricos se hace transmigrar de vuelta al hígado en donde este se secreta por medio de la bilis en el intestino, y se excreta en las heces (Cuchel, M., Rader, D. J. (2006). *Circulation* 113(21): 2548-2555). La transferencia del colesterol al hígado tiene lugar, en parte, sobre lipoproteína de alta densidad (HDL) y este papel clave en RCT es una de las razones principales por las que el colesterol HDL (HDL-C) es a menudo el factor de riesgo lipídico más estrechamente correlacionado con CHD en estudios epidemiológicos. es decir HDL-C tiene una fuerte correlación inversa con el riesgo de enfermedad (Gordon, D.J. et al., (1989). *Circulation* 79(1):8-15; Duffy D. & Rader D.J. (2009). *Nat Rev Cardiol* 6 (7):455-63). Además, HDL tiene una actividad anti-oxidante que inhibe la generación de LDL oxidada pro-inflamatoria.

35 Se cree que la eliminación del colesterol de las lesiones ateroscleróticas atenúa el proceso patológico y, por lo tanto, es probable que estimular el RCT sea una modalidad terapéutica beneficiosa. Esta es una justificación importante para desarrollar agonistas de LXR para el tratamiento de aterosclerosis. Los LXR (isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ ) son reguladores maestros de RCT celular y de todo el organismo que controlan la transcripción de genes involucrados en todas las fases principales de movimiento del colesterol celular periférico al hígado y fuera del organismo.

40 Los LXR pueden detectar el colesterol intracelular en exceso al unirse a y transactivarse por metabolitos de colesterol de oxisterol específicos. Tras la activación, los LXR inducen la expresión de una diversidad de transportadores de eflujo de colesterol, apolipoproteínas, y rutas de modificación de lipoproteína en múltiples tejidos que facilitan la eliminación del colesterol celular y del organismo completo en exceso (Fiévet C, Staels B. (2009). *Biochem Pharmacol.* 77(8):1316-27). Se anticipa que un estímulo integrado de este tipo del eflujo de colesterol de macrófagos de células espumosas, transmigración en la circulación, la captación y el metabolismo en el hígado, y la excreción en heces tendrán un efecto anti-aterosclerosis robusto.

50 Dos genes diana importantes que se inducen por agonistas de LXR en una diversidad de tejidos, incluyendo macrófagos de células espumosas, son los transportadores de ABC ABCA1 y ABCG1. Estos son transportadores de eflujo de lípidos que bombean colesterol fuera de la célula sobre aceptores de HDL, generando HDL-C. Estos desempeñan un papel fundamental en ayudar a las células espumosas de macrófago a evacuar el esteroles en exceso (Jessup, W., I. C. Gelissen, et al. (2006). *Curr Opin Lipidol* 17(3): 247-57). Los agonistas de LXR también inducen apolipoproteína E en macrófagos (Laffitte, B. A., J. J. Repa, et al. (2001). *Proc Natl Acad Sci USA.* 98(2): 507-12.) que también ayuda a promover el eflujo de colesterol a partir de estas células. HDL-C puede ser captado directamente por el hígado o el colesterol puede transferirse en primer lugar a LDL por medio de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y entregarse al hígado a través del receptor de LDL. Los LXR también inducen la expresión de CETP en hígado y tejido adiposo (Luo, Y. y A. R. Tall (2000). *J Clin Invest.* 105(4): 513-20), que podría facilitar el flujo de RCT por medio de la ruta de LDL. El colesterol hepático en exceso se puede convertir en ácidos biliares o secretarse directamente en la bilis para su excreción subsiguiente. Las etapas de secreción hepática y excreción intestinal también se estimulan por agonistas de LXR a través de la inducción de dos transportadores de ABC adicionales, ABCG5 y ABCG8 (Repa, J. J., K. E. Berge, et al. (2002). *J Biol Chem.* 277(21): 18793-800). Estos transportadores bombean colesterol fuera del hepatocito en la bilis y también limitan la absorción del colesterol transportando el colesterol de los enterocitos a la luz del intestino.

65

Los LXR también inhiben la inducción dependiente de NF- $\kappa$ B en los macrófagos de una diversidad de genes inflamatorios tales como iNOS, COX-2 e IL-6 entre otros (Joseph, S. B., A. Castrillo, et al. (2003). *Nat Med.* 9(2): 213-9), y los agonistas de LXR inhiben procesos inflamatorios *in vitro* e *in vivo*. Estudios recientes también sugieren que los agonistas de LXR sintéticos podrían afectar a la inmunidad adquirida limitando las respuestas proliferativas de los linfocitos T a las señales de activación (Bensinger, S. J., M.N. Bradley, et al. (2008). *Cell* 134(1), 97-111). Estos efectos sobre la inmunidad innata y adquirida son mecanismos anti-ateroscleróticos potenciales adicionales de los agonistas de LXR.

Los LXR también presentan efectos favorables sobre la homeostasis de la glucosa. El tratamiento de modelos de ratón diabético con agonistas de LXR da como resultado la inhibición de PGC-1 hepática, PEPCK, y glucosa-6 fosfatasa (G6Pasa) y la estimulación de glucocinasa hepática, dando como resultado una inhibición notable de la producción de glucosa hepática (HGO) (Laffitte, B. A., L. C. Chao, et al. (2003). *Proc Natl Acad Sci USA.* 100(9): 5419-24). Además, la expresión de GLUT4 en tejido adiposo se regula por incremento por agonismo de LXR, aumentando de ese modo la eliminación de glucosa periférica. De acuerdo con esto, un tratamiento de agonista de LXR de adipocitos cultivados aumentó la captación de glucosa. Por último, El agonismo de LXR parece regular por disminución la acción de glucocorticoide en el hígado. Los agonistas de LXR inhiben la expresión de 11 $\beta$ -HSD1 hepática (Stulnig, T. M., U. Oppermann, et al. (2002). *Diabetes.* 51(8): 2426-33), una enzima que convierte la cortisona inactiva en corticosterona activa, bajando probablemente de este modo el glucocorticoide hepático. Esta regulación por disminución de la actividad de glucocorticoide hepático es probablemente el mecanismo para la regulación de LXR de PEPCK, G-6-Pasa, y glucocinasa. Por lo tanto, al tanto inhibir la producción de glucosa hepática como estimular la eliminación de glucosa periférica, el tratamiento de LXR reduce notablemente la glucosa en plasma en modelos de roedor diabético.

Recientemente también se ha mostrado que los LXR son reguladores importantes de la supervivencia celular de cáncer de próstata. La disrupción de las balsas lipídicas en respuesta al eflujo de colesterol dependiente de LXR (Dufour J. et al. (2012). *Curr Opin Pharmacol.* 19 de julio de 2012). Reducir el colesterol de membrana da como resultado una supresión de la ruta de supervivencia de AKT y, en consecuencia, apoptosis. Por lo tanto, estimular la ruta de LXR-AKT puede ser beneficioso para el cáncer de próstata. De manera similar, se ha sugerido que la activación de LXR tiene utilidad en el tratamiento de una diversidad de otros cánceres incluyendo los de mama (Vedin, L-L. et al., (2009) *Carcinogenesis.* 30 (4): 575-79) y páncreas (Rasheed et al., (2012) *Cancer Research.* 72 (8), Suplemento 1, Resumen 3494).

También se ha sugerido que los agonistas de LXR son útiles para la prevención y el tratamiento del fotoenvejecimiento y el envejecimiento cronológico de la piel, a través de sus efectos positivos sobre la expresión génica de fibroblastos y queratinocitos (Chang, K.C. et al., (2008) *Mol Endocrinol.* 22(11): 2407-19).

Además de los efectos positivos sobre el metabolismo del colesterol, los LXR estimulan la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (TG) en el hígado, principalmente a través de la inducción del factor de transcripción SREBP-1c. Por consiguiente, la mayoría de los agonistas de LXR dan lugar a al menos un cierto grado de acumulación no deseable de lípidos dentro de los hepatocitos y LDL y TG en plasma elevados (Groot, P. H., et al. (2005). *J Lipid Res.* 46(10): 2182-91), una propiedad atribuida en principio a la actividad específica de LXR $\alpha$  (Peet, D. J., et al. (1998). *Cell.* 93(5): 693-704; Lund, E. G., et al. (2006). *Biochem Pharmacol.* 71(4): 453-63). Este es el principal efecto adverso basado en mecanismo de la clase diana y donde es más pronunciado es en el panel completo de agonistas. Las estrategias para minimizar los efectos no deseables de los lípidos incluyen identificar compuestos selectivos para EXP $\beta$  que también son agonistas parciales. Los agonistas parciales pueden presentar una activación o represión específica de tejido de los receptores nucleares (Albers, M., et al. (2006). *J Biol Chem.* 281(8): 4920-30), según se mostró para el anti-estrógeno tamoxifeno, que funciona como un antagonista de la señalización de estrógenos en el tejido mamario y un agonista en el útero (Delmas, P. D., et al. (1997). *N Engl J Med* 337(23): 1641-1647). La caracterización de ratones nulos específicos de isoformas de LXR indica que LXR $\alpha$  es el mediador predominante de la actividad de LXR en el hígado Peet, D. J., et al. (1998). *Cell.* 93(5): 693-704; Lund, E. G., et al. (2006). *Biochem Pharmacol.* 71(4): 453-63). En los macrófagos, sin embargo, El LXR $\beta$  es, por sí solo, suficiente para mediar en los efectos de los ligandos de LXR sobre la expresión de genes diana. Por lo tanto, los compuestos con una actividad de LXR $\alpha$  limitada deberían tener una actividad anti-aterogénica al tiempo que se limitan los efectos hepáticos no deseados.

El documento WO2008/073825 desvela compuestos que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X y los receptores farnesoides X.

### Receptores hepáticos X

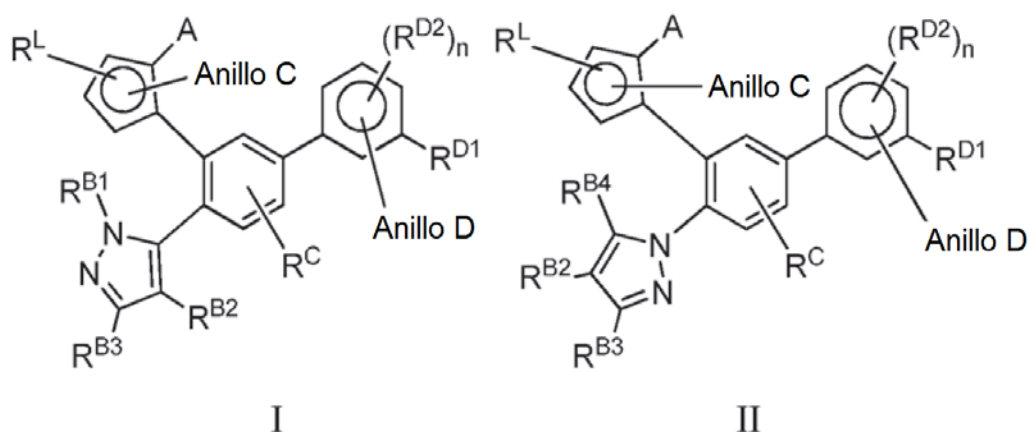
Los LXR son miembros huérfanos adoptados de la superfamilia de los receptores nucleares. Hay dos isoformas de LXR, LXR $\alpha$  y LXR $\beta$ , y ambas se heterodimerizan con el Receptor Retinoide X (RXR) (Song, C., et al. (1994). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91(23): 10809-13; Apfel, R., et al. (1994). *Mol Cell Biol.* 14(10): 7025-35; Willy, P. J., et al. (1995). *Genes Dev.* 9(9): 1033-45). Ambos LXR, cuando están complejados con RXR, se unen a regiones diferenciadas de ADN denominadas elementos de respuesta de LXR (LXRE) presentes en los promotores de los genes diana de LXR. Los elementos de respuesta de LXR adoptan la forma de dos secuencias de repetición directa

de héxada degeneradas, siendo el consenso AGGTCA, separada por 4 nucleótidos, denominados colectivamente una repetición de DR4 (Willy, P. J. y D. J. Mangelsdorf (1997). Genes Dev. 11(3): 289-98). LXR $\alpha$  se halla predominantemente en el hígado, con niveles menores hallados en tejido renal, intestinal, esplénico y suprarrenal (véase, por ejemplo, Willy, et al. (1995) Genes Dev. 9(9):1033-1045). LXR $\beta$  es ubicuo en los mamíferos y se encontró en casi todos los tejidos examinados.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención comprende compuestos o un isómero individual o mezcla de isómeros, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X (LXR).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de acuerdo con una de las siguientes fórmulas,



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables para cada fórmula se definen en el presente documento.

También se divulgan en el presente documento procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto de esta invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el agua es un vehículo o diluyente, la composición opcionalmente comprende además otro vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dentro de este aspecto se encuentran tales composiciones para uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento, inhibición o mejora de los síntomas de una enfermedad o trastorno que es modulado o se ve afectado de otro modo por la actividad de LXR o en el que está implicada la actividad de LXR, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de modulación del metabolismo del colesterol en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de prevención o tratamiento de la aterosclerosis en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad moduladora del metabolismo del colesterol eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de modulación de actividad de LXR en un sujeto que lo necesite, que comprenden poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de aumento del flujo de colesterol a partir de células de un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad que aumente el flujo de colesterol eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de aumento de la expresión del Casete de Unión a ATP A1 (ABCA1) y el Casete de Unión a ATP G1 (ABCG1) en las células de un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad que aumenta la expresión de ABCA1 y ABCG1 eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento, inhibición o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por el colesterol, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de la invención se pueden usar en la regulación de las rutas de señalización inflamatorias y de transporte de colesterol inverso que están implicadas en la patología de enfermedades humanas incluyendo aterosclerosis y enfermedades asociadas tales como infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, y apoplejía isquémica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad reguladora eficaz de rutas de señalización inflamatorias y de transporte de colesterol inverso de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento del síndrome metabólico que comprende una constelación de trastornos del metabolismo incluyendo obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, y diabetes incluyendo tratamiento de enfermedades que resultan de un metabolismo y una inmunidad afectados incluyendo aterosclerosis y diabetes así como trastornos y enfermedades autoinmunitarias en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de aterosclerosis, resistencia a la insulina, artrosis, ictus, hiperglucemia, dislipidemia, psoriasis, aparición de arrugas en la piel debido al envejecimiento y a los rayos UV, diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos lipídicos, obesidad, nefropatía diabética, afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica perturbada, afecciones de diferenciación alterada o proliferación excesiva de la epidermis o la membrana mucosa, o trastornos cardiovasculares en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento de aterosclerosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en terapia.

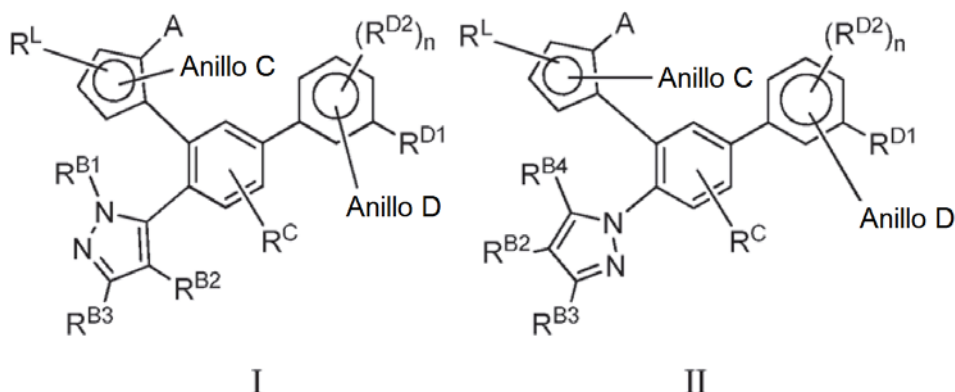
Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos asociados con la modulación de la actividad de LXR.

45 Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

50 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

55 En la realización (1) del primer aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o II,



o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el Anillo C se selecciona entre oxazolilo y triazolilo;

el Anillo D se selecciona entre fenilo y piridilo;

A es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente condensado con un heterociclo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos  $R^A$ ,

en donde

cada  $R^A$  es independientemente  $R^{A1}$ , -alquilo  $C_1-C_6-R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , pirrolidinona o pirrolidinilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$  o -alquilo  $C_1-C_6-R^{A1}$ ,

en donde

cada  $R^{A1}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R o -C(O)OR;

como alternativa, 2 $R^A$  en carbonos adyacentes puede unirse para formar un -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;

$R^{B1}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , halo, ciclopropilo, o haloalquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{B2}$  es hidrógeno, halo, -CN, o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{B3}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1  $R^{B5}$ , ciano, -C(O)-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, -NHSO<sub>2</sub>R, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S y O;

$R^{B4}$  es H, halógeno, -alquilo  $C_{1-3}$ , -haloalquilo  $C_{1-3}$ , -ciclopropilo  $C_3-C_6$ , u -O-alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{B5}$  es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S y O;

$R^C$  es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro;

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

cada  $R^{D1}$  y  $R^{D2}$  son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilo  $C_1-C_6-R^{D3}$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en donde el cicloalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o -alquilo  $C_1-C_6-R^{D3}$ , en donde

cada  $R^{D3}$  es independientemente halógeno, ciano, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)S(O)<sub>2</sub>OR, -N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>N(R)C(O)NR<sub>2</sub>; y

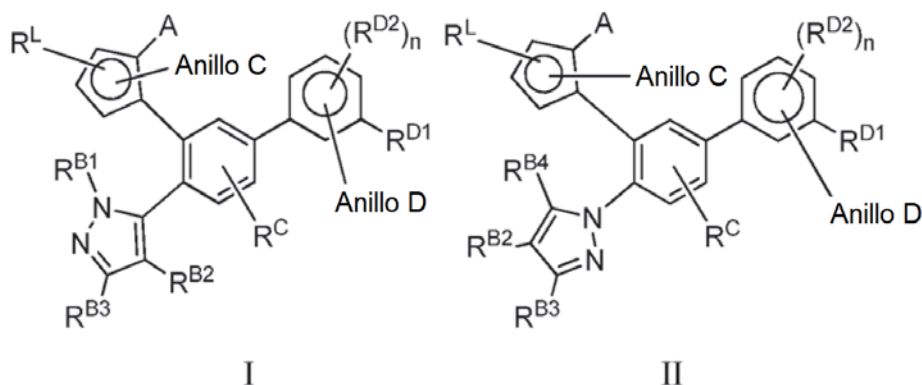
$R^L$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , ciclopropilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)OR, -S(O)<sub>2</sub>OR, -S(O)NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>;

en donde

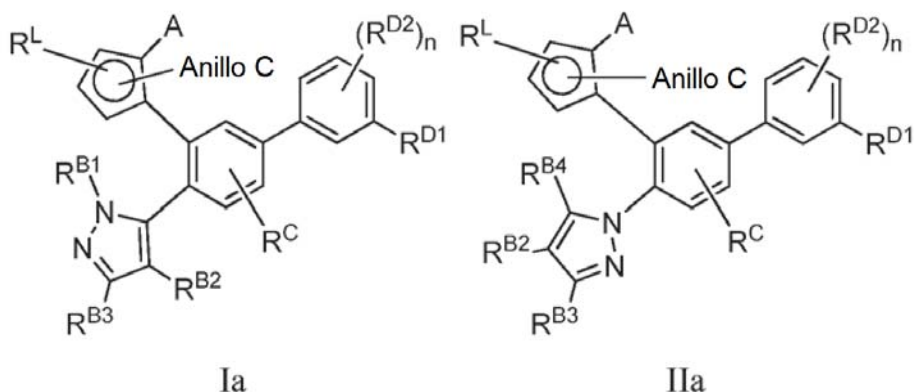
cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilo  $C_1-C_6-R^2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , -haloalquilo  $C_1-C_6-R^2$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o -alquilo  $C_1-C_6$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ; en donde

cada  $R^2$  es independientemente ciano, -OR<sup>3</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, o -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada  $R^3$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o haloalquilo  $C_1-C_6$ .

Un compuesto de fórmula I o II,



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- 5 el Anillo C se selecciona entre oxazolilo y triazolilo;  
el Anillo D se selecciona entre fenilo y piridilo;  
A es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos R<sup>A</sup>, en donde
- 10 cada R<sup>A</sup> es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, pirrolidinona, pirrolidinilo, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sub>2</sub>; o  
como alternativa, dos R<sup>A</sup> adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;
- 15 R<sup>B1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub>, -haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o ciclopropilo;  
R<sup>B2</sup> es H, halógeno, -CN o -alquilo C<sub>1-3</sub>;  
R<sup>B3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1 R<sup>B5</sup>, ciano, -C(O)-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, -NHSO<sub>2</sub>R, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S y O y está sustituido con 0-1 R;
- 20 R<sup>B4</sup> es H, halógeno, -alquilo C<sub>1-3</sub>, -haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;  
R<sup>B5</sup> es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S y O;
- 25 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen forman morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;  
cada R<sup>2</sup> es independientemente -OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, o ciano,  
n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- 30 R<sup>D1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, o -ciclopropil-C(O)NH<sub>2</sub>;  
cada R<sup>D2</sup> es independientemente halógeno o -CH<sub>2</sub>OH;  
R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, haloalquilo C<sub>1-3</sub>;  
R<sup>C</sup> es hidrógeno o halógeno; y  
R<sup>L</sup> está ausente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclopropilo C<sub>3-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (Ia) o (IIa), en donde



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 5  $R^{B1}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , o ciclopropilo;  
 $R^{B2}$  es H, halógeno, -CN, o metilo;  
 $R^{B3}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 0-1  $R^{B5}$ ;  
 ciano, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, o -NHSO<sub>2</sub>R; y  
 $R^{B4}$  es H, halógeno, metilo, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo  $C_{1-3}$ .

10

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 15  $R^{B5}$  es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, o -OC(O)-NH<sub>2</sub>; y  
 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilo  $C_{1-6}$ -R<sup>2</sup>, haloalquilo  $C_{1-6}$ , -haloalquilo  $C_{1-6}$ -R<sup>2</sup>, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen forman morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 20 A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, grupos R<sup>A</sup>, o  
 piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1, 2 o 3 grupos R<sup>A</sup>.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde  
 A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos R<sup>A</sup>.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 30 cada R<sup>A</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-2}$ , ciclopropilo, ciclohexilo, -O-haloalquilo  $C_{1-3}$ , -O-alquilo  $C_{1-3}$ , -CO-alquilo  $C_{1-3}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$ , o -NR<sub>2</sub>; o como alternativa, dos R<sup>A</sup> adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-.

30

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 35 cada R<sup>A</sup> es independientemente halógeno, -CN, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -CO-alquilo  $C_{1-3}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$ , o -NR<sub>2</sub>; o como alternativa, dos R<sup>A</sup> adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-.

35

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde  
 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , -alquilo  $C_{1-3}$ -R<sup>2</sup>, haloalquilo  $C_{1-3}$ , -haloalquilo  $C_{1-3}$ -R<sup>2</sup>, ciclopropilo, o -alquilo  $C_{1-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen forman morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo.

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 45 el Anillo C se selecciona entre oxazolilo, y  
 $R^L$  es hidrógeno o metilo.

45

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

- 50 el Anillo C se selecciona entre triazolilo, y  
 $R^L$  es hidrógeno.

50



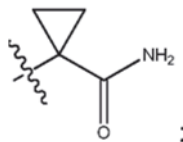
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), donde el Anillo D se selecciona entre fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

cada  $R^{D1}$  es  $-S(O)_2$ -metilo,  $-S(O)_2N(R^3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2-C(O)NH_2$ , -ciclopropil- $C(O)NH_2$ ; y  $R^3$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ .

En otro aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde

$R^{D1}$  es  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2NR_2$ ,  $-C(Me)_2-CONH_2$ , o



y  $R^{D2}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ -OH o halo.

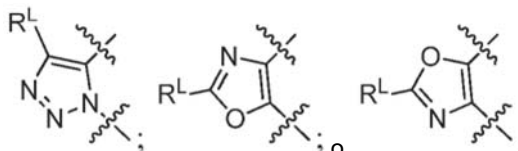
En otro aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde  $R^{D1}$  es  $-SO_2-CH_3$  o  $-SO_2NR_2$ .

En otro aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde  $R^{D1}$  es  $-SO_2-CH_3$ .

En otro aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), donde  $R^{D2}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ -OH o halo.

Un compuesto enumerado en uno cualquiera de los ejemplos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde el Anillo C es



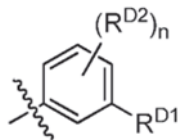
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (IIa), en donde el compuesto es de fórmula (Ia).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia).

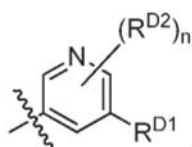
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIa).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), donde  $R^c$  es hidrógeno.

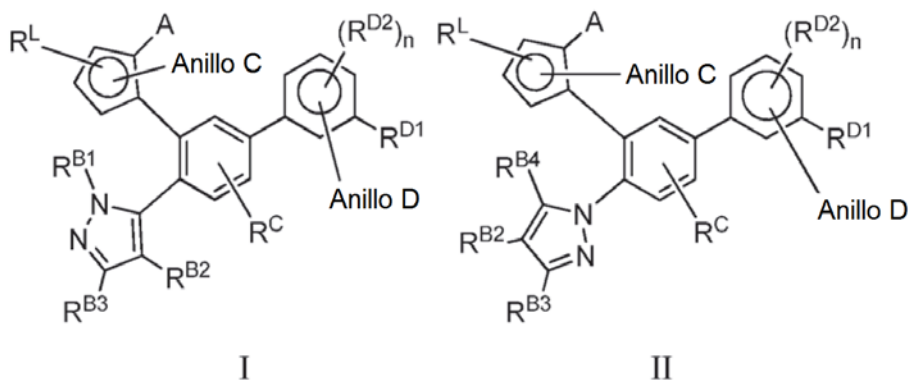
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde el Anillo D es



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), en donde el Anillo D es



En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo C se selecciona entre oxazolilo y triazolilo; el Anillo D se selecciona entre fenilo y piridilo;

10 A es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente condensado con un heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos  $R^A$ , en donde

15 cada  $R^A$  es independientemente  $R^{A1}$ , -alquilo  $C_1-C_6-R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , pirrolidinona o pirrolidinilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$  o -alquilo  $C_1-C_6-R^{A1}$ ,

en donde

20 cada  $R^{A1}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R o -C(O)OR;

como alternativa,  $2R^A$  en carbonos adyacentes puede unirse para formar un -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;

25  $R^{B1}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , halo, ciclopropilo, o haloalquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{B2}$  es hidrógeno, halo, -CN, -C(O)NR<sub>2</sub>, o alquilo  $C_{1-3}$ ;

30  $R^{B3}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cada uno de los cuales está sustituido con 0-1  $R^{B5}$ ; hidrógeno, ciano, -C(O)-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, -NHCO<sub>2</sub>R, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O y está sustituido con 0-1 R;

$R^{B4}$  es H, halógeno, -alquilo  $C_{1-3}$ , -haloalquilo  $C_{1-3}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , u -O-alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{B5}$  es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O;

35  $R^C$  es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

40 cada  $R^{D1}$  y  $R^{D2}$  son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilo  $C_1-C_6-R^{D3}$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en donde el cicloalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o -alquilo  $C_1-C_6-R^{D3}$ , en donde cada  $R^{D3}$  es independientemente halógeno, ciano, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)S(O)<sub>2</sub>OR, -N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>N(R)C(O)NR<sub>2</sub>; y

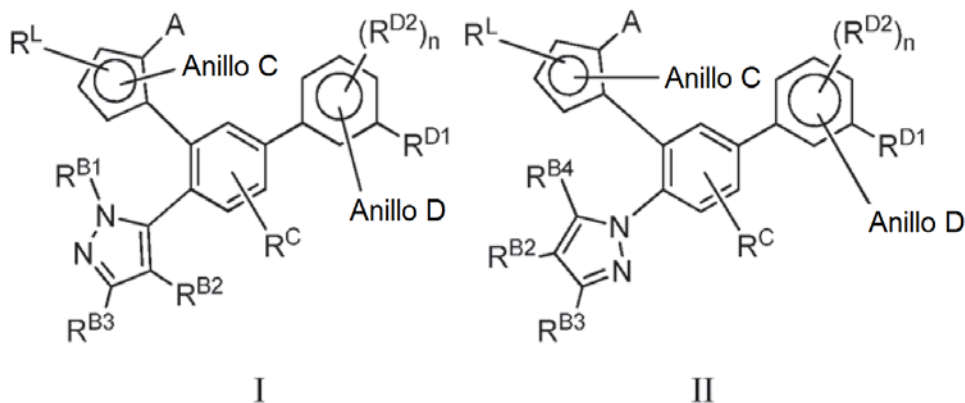
45  $R^L$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)OR, -S(O)<sub>2</sub>OR, -S(O)NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>;

en donde

5 cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o -alquilo C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o para cualquier -C(O)NR<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub>, como alternativa, los dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo o piperdinilo; y en donde

10 cada R<sup>2</sup> es independientemente ciano, -OR<sup>3</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, o -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula II:



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo C se selecciona entre oxazolilo y triazolilo; el Anillo D se selecciona entre fenilo y piridilo; A es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos R<sup>A</sup>, en donde

20 cada R<sup>A</sup> es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, pirrolidinona, pirrolidinilo, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sub>2</sub>; o como alternativa, dos R<sup>A</sup> adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;

25 R<sup>B1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub>, -haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o ciclopropilo; R<sup>B2</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, o -alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>B3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con 0-1 R<sup>B5</sup>; hidrógeno ciano, -C(O)-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O y está sustituido con 0-1 R;

30 R<sup>B4</sup> es hidrógeno, halógeno, -alquilo C<sub>1-3</sub>, -haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>B5</sup> es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O;

35 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -alquilo C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o para cualquier -C(O)NR<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub>, como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo o piperdinilo; cada R<sup>2</sup> es independientemente -OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, o ciano,

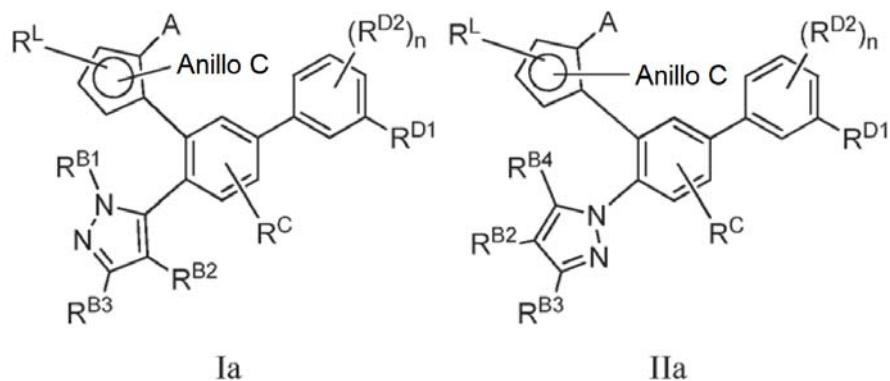
40 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R<sup>D1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, o -ciclopropil-C(O)NH<sub>2</sub>; cada R<sup>D2</sup> es independientemente halógeno o -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>C</sup> es hidrógeno o halógeno; y

45 R<sup>L</sup> está ausente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5  $R^{B1}$  es alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , o ciclopropilo;  
 $R^{B2}$  es H, halógeno, -CN, o metilo;  
 $R^{B3}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cada uno de los cuales está sustituido con 0-1  $R^{B5}$ ; ciano, -  
 10  $C(O)NR_2$ , -NHC(O)R, o -NHSO<sub>2</sub>R; y  
 $R^{B4}$  es H, halógeno, metilo, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo  $C_{1-3}$ .

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 15  $R^{B5}$  es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, o -OC(O)-NH<sub>2</sub>; y  
 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilo  $C_{1-6}-R^2$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , -haloalquilo  $C_{1-6}-R$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o para -C(O)NR<sub>2</sub>, como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, grupos  $R^A$ , o piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferentemente, 2 o 3, grupos  $R^A$ .

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, grupos  $R^A$ .

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada  $R^A$  es independientemente halógeno, -CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-2}$ , ciclopropilo, ciclohexilo, -O-haloalquilo  $C_{1-3}$ , -O-alquilo  $C_{1-3}$ , -CO-alquilo  $C_{1-3}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$ , o -NR<sub>2</sub>; o como alternativa, dos  $R^A$  adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

40 cada  $R^A$  es independientemente halógeno, -CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -CO-alquilo  $C_{1-3}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$ , o -NR<sub>2</sub>; o como alternativa, dos  $R^A$  adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , -alquilo  $C_{1-3}-R^2$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , -haloalquilo  $C_{1-3}-R^2$ , ciclopropilo, o -alquilo  $C_{1-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o para cualquier -C(O)NR<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub>, como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo.

- 50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el Anillo C es oxazolilo, y  
R<sup>L</sup> es hidrógeno o metilo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el Anillo C es triazolilo, y  
R<sup>L</sup> es hidrógeno.

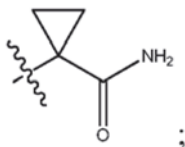
10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo D es fenilo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada R<sup>D1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-metilo, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -ciclopropil-C(O)NH<sub>2</sub>; y  
R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>D1</sup> es -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, o



25

y  
R<sup>D2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>-OH o halo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>D1</sup> es -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>D1</sup> es -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (II), (Ia) o (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>D2</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>-OH o halo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-448, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los diversos compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a isómeros, tales como enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Tales formas pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)-o (L)- para aminoácidos. La presente invención tiene por objeto incluir la totalidad de tales estereoisómeros individuales posibles y mezclas de los mismos, incluyendo sus formas diastereoméricas o enantioméricas racémicas y ópticamente puras. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y se pueden usar convenientemente tal cual, o pueden prepararse isómeros (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) ópticamente activos, o diastereómeros correspondientes, usando sintonos quirales o reactivos quirales, o estos se pueden resolver a partir de mezclas racémicas usando técnicas convencionales, tales como cromatografía quiral o HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen isómeros geométricos tanto *E* como *Z*.

60 La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tal como <sup>2</sup>H o D y <sup>3</sup>H o T, carbono (tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, tal como <sup>36</sup>Cl, flúor tal como <sup>18</sup>F, yodo, tal como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, tal como <sup>32</sup>P, y azufre, tal como <sup>35</sup>S.

Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio,  $^3\text{H}$  y carbono-14,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio,  $^2\text{H}$  o D, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o necesidades de dosis reducidas, y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

## 15 Definiciones

Los siguientes términos y expresiones usados en el presente documento tienen los significados indicados.

Los términos usados en el presente documento pueden ir precedidos y/o seguidos de un guión sencillo, "-", o un guión doble, "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto precursor; un guión sencillo indica un enlace sencillo y un guión doble indica un doble enlace. En ausencia de un guión sencillo o doble, se entiende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su resto precursor; además, se tiene por objeto que los sustituyentes se lean "de izquierda a derecha" a menos que un guión indique lo contrario. Por ejemplo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-carboniloxi}$  y  $\text{-OC(O)-O-alquilo C}_1\text{-C}_6$  indican la misma funcionalidad; de manera similar arilalquilo y  $\text{-alquilarilo}$  indican la misma funcionalidad.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, a menos que se indique otra cosa, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo, y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 carbonos, o 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono, átomos, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, y *n*-decilo. Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de enlace entre dos restos distintos, entonces este también puede ser una cadena lineal o ramificada; los ejemplos incluyen, pero no se limitan a  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ .

El término "alquilocarbonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo  $\text{-C(O)OR}^0$ , en donde  $\text{R}^0$  es un grupo alquilo tal como se define en el presente documento.

El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo  $\text{-OC(O)R}^0$ , en donde  $\text{R}^0$  es un grupo alquilo tal como se define en el presente documento.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, significa un grupo  $\text{-SR}^0$ , en donde  $\text{R}^0$  es un grupo alquilo tal como se define en el presente documento.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan, a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "amino", como se usa en el presente documento, significa un grupo  $\text{-NH}_2$ .

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un fenilo (es decir, arilo monocíclico), o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo de fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solo átomos de carbono en el sistema de anillo bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azulenilo, naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclico monocíclico. El arilo bicíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de la

porción de fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo de naftilo o azulenilo. Las porciones de heterociclilo monocíclico o de cicloalquilo monocíclico condensado del arilo bicíclico están opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos oxo y/o tia. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, azulenilo, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En determinadas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo de fenilo condensado con o bien un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo condensados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "arilalquilo" y "-alquilarilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo  $-CO_2H$ .

Los términos "ciano" y "nitrilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo  $-CN$ .

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo de cicloalquilo monocíclico o uno bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclico que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, en donde tales grupos pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo están completamente saturados. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo de cicloalquilo bicíclico son anillos monocíclicos con puente o anillos bicíclicos condensados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico en donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un puente de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo de puente de forma  $-(CH_2)_w-$ , en donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillo de cicloalquilo bicíclico condensado contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico condensado con o bien un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o condensado se une al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico condensado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con o bien un anillo de fenilo, o bien un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

"Cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de cicloalquenilo monocíclico o uno bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclico que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, en donde tales grupos son insaturados (es decir, contienen al menos un doble enlace carbono-carbono anular), pero no aromáticos. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los anillos de cicloalquenilo bicíclico son anillos monocíclicos con puente o anillos bicíclicos condensados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo de cicloalquenilo monocíclico en donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un puente de alquileo de entre uno y tres átomos adicionales de carbono (es decir, un grupo de puente de forma  $-(CH_2)_w-$ , en donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de cicloalquenilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, norbornenilo y biciclo[2.2.2]oct-2-enilo. Los sistemas de anillo de cicloalquenilo bicíclico condensado contienen un anillo de cicloalquenilo monocíclico condensado con o bien un fenilo, o bien un cicloalquilo monocíclico, o bien un cicloalquenilo monocíclico, o bien un heterociclilo monocíclico o bien un heteroarilo monocíclico. El cicloalquenilo bicíclico con puente o condensado se une al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro

del anillo de cicloalqueno monocíclico. Los grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. La porción de heterociclilo o cicloalquilo condensado del grupo heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo de cicloalquilo, de cicloalqueno o de heterociclilo condensado, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno contenido dentro de la porción de heteroarilo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de fenilo, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, y 6,7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En determinadas realizaciones, el heteroarilo bicíclico condensado es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con o bien un anillo de fenilo, o bien un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o bien un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo condensados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "heteroarilalquilo" y "-alquilheteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se define en el presente documento, añadido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo, y tien-3-ilmetilo.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S en donde el anillo es saturado o insaturado, pero no aromático. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con o bien un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de la porción de heterociclo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo, y octahidrobenzofuranilo. Los grupos heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En determinadas realizaciones, el



heterociclilo bicíclico es un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

- 5 El término "nitro", como se usa en el presente documento, significa un grupo  $-NO_2$ .
- El término "oxo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo  $=O$ .
- 10 El término "saturado" tal como se usa en el presente documento significa que la estructura química a la que se hace referencia no contiene ningún enlace carbono-carbono múltiple. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado tal como se define en el presente documento incluye ciclohexilo, ciclopropilo, y similares.
- 15 El término "tia" tal como se usa en el presente documento significa un grupo  $=S$ .
- El término "insaturado" tal como se usa en el presente documento significa que la estructura química a la que se hace referencia contiene al menos un enlace carbono-carbono múltiple, pero no es aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado tal como se define en el presente documento incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.
- 20 "Receptor nuclear" se refiere a un receptor que activa o reprime la transcripción de uno o más genes en el núcleo (pero también puede tener segundas acciones de señalización de mensajero), típicamente junto con otros factores de transcripción. El receptor nuclear se activa por el ligando afín natural para el receptor. Los receptores nucleares se encuentran normalmente en el citoplasma o núcleo, en lugar de estar unidos a membrana. Un receptor nuclear es un miembro de una superfamilia de proteínas reguladoras que son receptores para diversas moléculas pequeñas endógenas, por ejemplo, esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas. Estas proteínas se unen a los elementos de acción cis en los promotores de sus genes diana y modulan la expresión génica en respuesta a un ligando para los mismos. Los receptores nucleares pueden clasificarse basándose en sus propiedades de unión a ADN. Por ejemplo, los receptores de glucocorticoide, estrógeno, andrógeno, progesterina y mineralocorticoide se unen como homodímeros a los elementos de respuesta a hormonas (HRE) organizados como repeticiones invertidas. Otro ejemplo son receptores, incluyendo aquellos activados por ácido retinoico, hormona tiroidea, vitamina D<sub>3</sub>, ácidos grasos/proliferadores de peroxisoma y ecdisona, que se unen a los HRE como heterodímeros con un componente común, el receptor retinoide X (RXR). Entre estos últimos receptores se encuentra LXR.
- 25 "Receptor hepático X" o "LXR" se refiere a un receptor nuclear implicado en la biosíntesis del colesterol. Como se usa en el presente documento, el término LXR se refiere tanto a LXR $_{\alpha}$  como a LXR $_{\beta}$ , dos formas de la proteína halladas en mamíferos. El receptor hepático X  $\alpha$  o LXR $_{\alpha}$  se refiere al receptor descrito en las patentes de EE. UU. n.º 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004, y Willy et al. (1995) Genes Dev. 9(9):1033-1045. El receptor hepático X  $\beta$  o LXR $_{\beta}$  se refiere al receptor descrito en Peet et al. (1998) Curr. Opin. Genet. Dev. 8(5):571-575; Song et al. (1995) Ann. N. Y. Acad. Sci. 761:38-49; Alberti et al. (2000) Gene 243(1-2):93-103; y referencias citadas en ese documento; y en las patentes de EE. UU. n.º 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004.
- 35 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para un contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones acordes con una relación de beneficio/riesgo razonable o que hayan sido por lo demás aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.
- 45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales o solvatos, que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Se entiende que una referencia a un compuesto descrito en el presente documento incluye una referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. En una realización, las sales son farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.
- 50 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido
- 65

pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

5 "Sal de adición de base" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de ninguna otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de base inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

10 "Sales de adición de ácido" y "sales de adición de base" que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación y/o purificación de los compuestos.

15 Se pretende que la presente invención cubra los compuestos en su estado neutro, sales de esos compuestos, o mezclas de los compuestos en su estado neutro con una o más formas de sal, o mezclas de formas de sal.

20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para efectuar un tratamiento para una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su gravedad, y la edad del sujeto a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia.

25 "Modulación" o "modular" se refieren al tratamiento, prevención, supresión, potenciación o inducción de una función, afección o trastorno. Por ejemplo, se cree que los compuestos de la presente invención pueden modular aterosclerosis estimulando la eliminación de colesterol de las lesiones ateroscleróticas en un ser humano.

30 "Tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubren el tratamiento, el tratamiento profiláctico y/o la reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, en un sujeto, preferiblemente un ser humano, e incluye:

- i. inhibir una enfermedad o trastorno, es decir, detener su desarrollo; o
- ii. aliviar una enfermedad o trastorno, es decir, causar la regresión del trastorno.

35 "Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, tal como un ser humano, o un niño humano, que está afectado de, o tiene el potencial de estar afectado de una o más enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

40 "Aterosclerosis" se refiere a un proceso mediante el cual se forman placas ateroscleróticas dentro del revestimiento interior de la pared arterial conduciendo a enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas pueden ser reconocidas y entendidas por médicos que practican los campos pertinentes de la medicina, e incluyen sin limitación, reestenosis, la cardiopatía coronaria (también conocida como arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular incluyendo apoplejía isquémica, demencia multi-infarto y enfermedad de vasos periféricos, incluyendo claudicación intermitente y disfunción eréctil.

45 "Dislipidemia" se refiere a niveles anómalos de lipoproteínas en el plasma sanguíneo incluyendo unos niveles tanto reducidos como elevados de lipoproteínas (por ejemplo, unos niveles elevados de Lipoproteína de Baja Densidad, (LDL), Lipoproteína de Muy Baja Densidad (VLDL) y niveles reducidos de Lipoproteína de Alta Densidad (HDL).

50 "CE<sub>50</sub>" se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis a un 50 % de expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por el compuesto de prueba particular.

55 "Colesterol" se refiere a un alcohol esteroide que un componente esencial de las membranas celulares y las vainas de mielina y, como se usa en el presente documento, incorpora su uso común. El colesterol también sirve como precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares.

60 "Triglicérido(s)" o "TGs" se refiere a tres moléculas de ácido graso esterificadas formando una molécula de glicerol y sirven para almacenar ácidos grasos que se usan mediante células musculares para la producción de energía o se captan y almacenan en el tejido adiposo.

" $CI_{50}$ " se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra un 50 % de inhibición de una respuesta máxima, tal como modulación de receptor nuclear, incluyendo la actividad de  $LXR_{\alpha}$  o  $LXR_{\beta}$ , en un ensayo que mide tal respuesta.

5 "LXR" o "LXRs" se refiere tanto a  $LXR_{\alpha}$  como a  $LXR_{\beta}$ .

" $LXR_{\alpha}$ " (LXR alfa) se refiere a todas las formas de mamífero de tal receptor incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativas e isoformas de origen natural. Las especies representativas de  $LXR_{\alpha}$  incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (acceso de GenBank NM\_031627), ratón (acceso de GenBank BC012646),  
10 y ser humano (n.º de acceso de GenBank U22662).

" $LXR_{\beta}$ " (LXR beta) se refiere a todas las formas de mamífero de tal receptor incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativas e isoformas de origen natural. Las especies representativas de  $LXR_{\beta}$  incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (acceso de GenBank NM\_031626), ratón (acceso de GenBank  
15 NM\_009473), y ser humano (n.º de acceso de GenBank U07132).

"Obeso" y "obesidad" se refieren a un índice de masa corporal (IMC) superior a  $27,8 \text{ kg/m}^2$  para hombres y  $27,3 \text{ kg/m}^2$  para mujeres (IMC es igual a  $\text{peso (kg)}/(\text{altura})^2(\text{m}^2)$ ).

20 "Compuesto estable" y "estructura estable" tienen por objeto indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se tiene por objeto que la presente invención cubra los compuestos estables.

#### UTILIDAD

25 Los compuestos de la invención muestran unas propiedades farmacológicas valiosas y son particularmente útiles como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, agonistas parciales y antagonistas de LXR, o son selectivos para  $LXR_{\alpha}$  o para  $LXR_{\beta}$ . Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos descritos en el presente documento, tales como los asociados con, o que tienen síntomas que surgen de las  
30 complicaciones de, transporte de colesterol alterado, transporte de colesterol inverso, metabolismo de ácidos grasos, absorción del colesterol, reabsorción del colesterol, secreción del colesterol, excreción del colesterol o metabolismo del colesterol.

Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 00/57915 y WO 00/37077),  
35 (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 00/57915 y WO 00/37077), dislipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, síndrome X (la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 20030073614, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 01/82917), deposición de lípidos en exceso en tejidos periféricos tales como la piel (xantomas) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 6.184.215 y 6.187.814), ictus, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria (Brain  
40 Research (1997), Vol. 752, págs. 189-196), patologías del nervio óptico y de la retina (es decir, degeneración macular, retinitis pigmentosa), reparación de daño traumático al sistema nervioso central o periférico (Trends in Neurosciences (1994), Vol. 17, págs. 525-530), prevención del proceso degenerativo debido al envejecimiento (American Journal of Pathology (1997), Vol. 151, págs. 1371-1377) o enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 00/17334; Trends in Neurosciences (1994), Vol. 17, págs.  
45 525-530), prevención de neuropatías degenerativas que tienen lugar en enfermedades tales como neuropatías diabéticas (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 01/82917), esclerosis múltiple (Annals of Clinical Biochem. (1996), Vol. 33, n.º 2, págs. 148-150), y enfermedades autoinmunes (J. Lipid Res. (1998), Vol. 39, págs. 1740-1743).

50 También se divulgan en el presente documento algunos métodos de aumento de la expresión del Casete de Unión a ATP (ABCA1), (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 00/78972), aumentando de ese modo el transporte de colesterol inverso en células de mamífero usando los compuestos y composiciones reivindicados.

55 Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para retirar el colesterol de depósitos de tejido tales como placas ateroscleróticas o xantomas en un sujeto con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifestada por signos clínicos de tal enfermedad, en donde los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente invención. Además, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para prevenir o reducir el riesgo de una primera aparición, o  
60 una subsiguiente, de un acontecimiento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluyendo insuficiencia cardíaca isquémica, ictus isquémico, demencia multi-infarto y claudicación intermitente que comprende la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto en riesgo de un acontecimiento de ese tipo.

65 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en métodos para disminuir la hiperglicemia y la resistencia a la insulina, es decir, en métodos para tratar la diabetes (la publicación de solicitud de patente

internacional n.º WO 01/82917), y en métodos de tratamiento, prevención o mejora de trastornos en relación con o que surgen como complicaciones de la diabetes, hiperglicemia o resistencia a la insulina incluyendo la agrupación de estados de enfermedad, afecciones o trastornos que constituyen el "Síndrome X" (véase la solicitud de patente de EE. UU. 20030073614) que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto que necesite tal tratamiento. Además, se pueden usar compuestos de la invención en métodos para prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes o síndrome X en un sujeto, que comprenden la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto en riesgo de un acontecimiento de ese tipo.

La diabetes mellitus, denominada habitualmente diabetes, se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores causativos y caracterizados por unos niveles elevados de glucosa en plasma, denominado hiperglicemia. Véase, por ejemplo, LeRoith, D. et al., (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, Pa. EE. UU. 1996). La hiperglicemia descontrolada está asociada con una mortalidad aumentada y prematura debido a un riesgo aumentado de enfermedades macrovasculares, incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque críticamente importante para el tratamiento de la diabetes.

Hay dos formas principales de diabetes: diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes dependiente de insulina o IDDM); y diabetes de tipo 2 (anteriormente denominada diabetes no dependiente de insulina o NIDDM). La diabetes de tipo 2 es una enfermedad caracterizada por resistencia a la insulina acompañada por una deficiencia de insulina relativa, en lugar de absoluta. La diabetes de tipo 2 puede variar de una resistencia a la insulina predominante con una deficiencia de insulina relativa a una deficiencia de insulina predominante con una cierta resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica por un amplio intervalo de concentraciones. En los individuos resistentes a la insulina, el cuerpo secreta unas cantidades anómalamente altas de insulina para compensar este defecto. Cuando se encuentran presentes unas cantidades inadecuadas de insulina para compensar la resistencia a la insulina y el control adecuado de la glucosa, se desarrolla un estado de tolerancia alterada a la glucosa. En un número significativo de individuos, la secreción de insulina desciende adicionalmente y sube el nivel de glucosa en plasma, dando como resultado el estado clínico de diabetes. La diabetes de tipo 2 puede estar, debido a una profunda resistencia a la insulina, estimulando los efectos regulatorios sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en los tejidos principales sensibles a la insulina: tejido muscular, hepático y adiposo. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina da como resultado una activación de insulina insuficiente de la captación, la oxidación y el almacenamiento de glucosa en el músculo y una represión de insulina inadecuada de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. En la diabetes de tipo 2, los niveles de ácidos grasos libres son a menudo elevados en los sujetos obesos y algunos no obesos y se aumenta la oxidación lipídica.

El desarrollo prematuro de aterosclerosis y una tasa aumentada de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas son rasgos característicos de los sujetos con diabetes. La hiperlipidemia es un factor desencadenante importante para estas enfermedades. La hiperlipidemia es un trastorno generalmente caracterizado por un aumento anómalo en lípidos séricos, por ejemplo, colesterol y triglicérido, en el torrente sanguíneo y es un factor de riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía. Para una revisión de los trastornos del metabolismo de lípidos, véase, por ejemplo, Wilson, J. et al., (ed.), Disorders of Lipid Metabolism, Capítulo 23, Textbook of Endocrinology, 9ª Edición, (W. B. Sanders Company, Filadelfia, Pa. EE. UU. 1998). La hiperlipidemia se clasifica habitualmente como hiperlipidemia primaria o secundaria. La hiperlipidemia primaria es causada generalmente por defectos genéticos, mientras que la hiperlipidemia secundaria es causada generalmente por otros factores, tales como diversos estados de enfermedad, fármacos, y factores dietéticos. Como alternativa, la hiperlipidemia puede resultar tanto de una combinación de las causas primarias y secundarias de hiperlipidemia. Los niveles elevados de colesterol están asociados con un número de estados de enfermedad, incluyendo arteriopatía coronaria, angina de pecho, arteriopatía de carótida, ictus, arteriosclerosis cerebral y xantoma.

La dislipidemia, o niveles anómalos de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, es un acontecimiento frecuente entre los diabéticos, y se ha mostrado que es uno de los factores contribuyentes principales a la incidencia aumentada de acontecimientos y muertes coronarias entre los sujetos diabéticos (véase, por ejemplo, Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927), Vol. 5, págs. 1061-1079). Desde entonces, algunos estudios epidemiológicos han confirmado la asociación y han mostrado un aumento de varias veces en las muertes coronarias entre los sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos (véase, por ejemplo, Garcia, M. J. et al., Diabetes (1974), Vol. 23, págs. 105-11 (1974); y Laakso, M. y Lehto, S., Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, n.º 4, págs. 294-315). Se han descrito varias anomalías en las lipoproteínas entre los sujetos diabéticos (Howard B., et al., Arteriosclerosis (1978), Vol. 30, págs. 153-162).

También se divulgan en el presente documento algunos métodos de uso de los compuestos de la invención para tratar la obesidad, así como las complicaciones de la obesidad. La obesidad está vinculada a una diversidad de trastornos médicos incluyendo diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes de tipo 2 (véase, por ejemplo, Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989), Vol. 11, págs. 172-181; y Knowler, et al., Am. J Clin. Nutr. (1991), Vol. 53, págs. 1543-1551).

## Administración y formulación

Un compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto que lo necesite por cualquier ruta de administración aceptada. Las rutas de administración aceptables incluyen, pero no se limitan a, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal.

Un compuesto de la invención se puede administrar en cualquier forma farmacéutica sólida, semisólida, líquida o gaseosa aceptable. Las formas farmacéuticas aceptables incluyen, pero no se limitan a, aerosoles, cápsulas, cremas, emulsiones, gases, geles, cereales, linimentos, lociones, pomadas, pastas, polvos, soluciones, suspensiones, jarabes y comprimidos. Los sistemas de entrega aceptables incluyen, pero no se limitan a, implantes biodegradables (por ejemplo, poli(DL-lactida), copolímeros de lactida/glicolida y copolímeros de lactida/caprolactona), cápsulas, duchas, enemas, inhaladores, dispositivos intrauterinos, nebulizadores, parches, bombas y supositorios.

Una forma farmacéutica de la invención puede estar compuesta únicamente por un compuesto de la invención o el compuesto de la invención se puede formular junto con excipientes, vehículos farmacéuticos, adyuvantes, y/u otros agentes medicinales o farmacéuticos convencionales. Los excipientes aceptables incluyen, pero no se limitan a, (a) antiadherentes, tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, almidón y talco; (b) aglutinantes, tales como celulosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, lactosa, maltitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, azúcar, sacarosa y xilitol; (c) recubrimientos, tales como celulosa, goma laca, zeína y agentes entéricos; (d) disgregantes, tales como celulosa, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y almidón; (e) agentes de carga, tales como carbonato cálcico, celulosa, fosfato de calcio dibásico, glucosa, lactosa, manitol, sorbitol y sacarosa; (f) agentes aromatizantes; (g) agentes colorantes; (h) emolientes, tales como estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicoles, dióxido de silicio, almidón, estearato, ácido esteárico, talco, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio y cinc; (i) lubricantes, tales como estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, estearina, ácido esteárico y talco; y (j) conservantes, tales como clorobutanol, ácido cítrico, cisteína, metionina, metilparabeno, fenol, propilparabeno, palmitato de retinilo, selenio, citrato de sodio, ácido sórbico, vitamina A, vitamina C y vitamina E. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes enumerados anteriormente, y pueden contener adicionalmente un vehículo semi-sólido o líquido, tal como un polietilenglicol o aceites de base vegetal. Los vehículos farmacéuticos incluyen polímeros solubles, micropartículas hechas de polímeros naturales y sintéticos insolubles o biodegradables, microcápsulas o microesferas, lipoproteínas, liposomas y micelas.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión, suspensión, u otras formas semejantes o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones pueden contener aditivos convencionales tales como (a) diluyentes líquidos, tal como agua, solución salina, solución de Ringer, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos, o polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; (b) tensioactivos, agentes de suspensión o agentes emulsionantes, tales como ésteres de ácido graso de polioxitilensorbitano, glicéridos poliglicolizados saturados, monoglicéridos, ésteres de ácidos grasos, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, estearatos de polioxilo, aceites de ricino etoxilados y ácidos hidroxisteáricos etoxilados; (c) tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos; (d) agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético; (e) agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabeno; (f) antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; (g) agentes isotónicos, cloruro de sodio o dextrosa; así como agentes edulcorantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

Una composición farmacéutica de la invención contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando compuesto el resto de la composición farmacéutica por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En general, para su administración oral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprenderán de un 1 % a un 99 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable, estando compuesto el resto de la composición por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprenderán de un 5 % a un 75 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable, estando compuesto el resto de la composición por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Para administración parenteral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o mezcla de

estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprenderá de un 0,01 % a un 1 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable. Algunos métodos para preparar las formas farmacéuticas de la invención son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención variará dependiendo de diversos factores incluyendo la actividad, la estabilidad metabólica, la tasa de excreción y la duración de la acción del compuesto, la edad, el peso, el estado de salud general, el sexo, la dieta y la especie del sujeto, el modo y el tiempo de administración del compuesto, la presencia de adyuvantes o principios terapéuticamente activos adicionales en una composición, y la gravedad de la enfermedad para que se busca el efecto terapéutico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a sujetos humanos a unos niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000 mg por día. A un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos se le puede administrar una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,15 µg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día. Típicamente, a un ser humano adulto normal se le administrará de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 25 mg, o 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una o más formas farmacéuticas unitarias. Las dosis unitarias se pueden administrar de una a cuatro veces al día, o dos veces al día, o una vez al día. En un método alternativo de descripción de una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es una que es necesaria para lograr un nivel de suero sanguíneo de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml o aproximadamente 1 a 20 µg/ml en un sujeto. La dosis óptima de un compuesto de la invención para un sujeto particular puede ser determinada por un experto en la materia.

Compuestos de la invención, o un isómero individual o mezcla de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes terapéuticos descritos a continuación. Tal terapia de combinación incluye administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de HMG-CoA reductasa pueden administrarse al sujeto juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente, o en instantes escalonados de forma separada, es decir, secuencialmente; se entiende que una terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

En una realización, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de aterosclerosis: agentes antihiperlipidémicos, agentes de elevación de HDL en plasma, agentes antihipercolesterolemicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), acil-coenzima A: inhibidores de la colesterol acittransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitaminas anti-oxidantes, β-bloqueantes, agentes anti-diabetes, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas de receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fibríco.

En otra realización, los compuestos de la invención se usan junto con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de inhibidor de biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa pretende incluir todas las formas de sal, éster, ácido libre y lactona farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de tales formas de sales, ésteres, ácidos libres y lactona se incluye dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa se pueden identificar fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen o se divulgan ensayos adecuados en la patente de EE. UU. n.º 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véase la patente de EE. UU. n.º 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; véase la patente de EE. UU. n.º 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACOL®; véase la patente de EE. UU. n.º 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOL®; véase la patente de EE. UU. n.º 5.354.772); atorvastatina cálcica (LIPITOR®; véase la patente de EE. UU. n.º 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase la patente de EE. UU. n.º 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores de HMG-CoA reductasa, y otros adicionales, que se pueden usar junto con los compuestos de la invención se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996). En realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina y simvastatina.

En una realización adicional, los compuestos de la invención se usan junto con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de con uno o más agentes activos adicionales para la diabetes dependiendo de la terapia objetivo deseada (véase, por ejemplo, Turner, N. et al., Prog. Drug Res. (1998), Vol. 51, págs. 33-94; Haffner, S., Diabetes Care (1998), Vol. 21, págs. 160-178; y DeFronzo, R. et al. (eds.), Diabetes Reviews (1997), Vol. 5, n.º 4). Un número de estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999), Vol. 84, págs. 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998), Vol. 21, págs. 87-92; Bardin, C. W.(ed.), Current Therapy In Endocrinology And Metabolism, 6ª Edición (Mosby--Year Book, Inc., San Luis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., Ann. Intern. Med. (1994), Vol. 121, págs. 928-935; Coniff, R. et al., Clin. Ther. (1997), Vol. 19, págs. 16-26; Coniff, R. et al., Am. J. Med. (1995), Vol. 98, págs. 443-451; Iwamoto, Y. et al., Diabet. Med. (1996), Vol. 13, págs. 365-370; Kwiterovich, P., Am. J. Cardiol (1998), Vol. 82 (12A), págs. 3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la hiperlipidemia y la diabetes se pueden mejorar adicionalmente mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

En una realización más, los compuestos de la invención se usan junto con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la diabetes: sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinonas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona), y sensibilizadores a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  y PPAR $\gamma$ ; deshidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO<sub>4</sub>); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF $\alpha$ ; inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos analizados anteriormente para tratar la aterosclerosis.

En otra realización más, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con la obesidad. Dichos agentes, incluyen, pero no se limitan a, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adrenoceptor  $\beta_3$ ; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistato) y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecistocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H<sub>3</sub>, moduladores del receptor de dopamina D<sub>2</sub>, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotrofina, galanina y ácido gamma amino butírico (GABA).

#### Ejemplo A *Ensayo de proximidad de centelleo (SPA)*

El ensayo de SPA mide la señal radioactiva generada por la unión de <sup>3</sup>H-24,25-epoxicolesterol a heterodímeros de LXR $\alpha$ -RXR $\alpha$  o de LXR $\beta$ -RXR $\alpha$ . la base del ensayo es el uso de perlas de SPA que contienen un centelleador, tal que cuando se une al receptor pone el ligando marcado en proximidad con la perla, la energía de la marca estimula el centelleador para emitir luz. La luz se mide usando un lector de centelleo de microplacas convencional. La capacidad de un ligando de unirse a un receptor se puede medir evaluando el grado hasta el cual el compuesto puede eliminar por competición un ligando radiomarcado con una afinidad conocida por el receptor.

#### Materiales requeridos:

1. Marca: 24(S),25-[26,27-(3H)]-epoxi-colesterol (Perkin Elmer)
2. Lisado de LXR $\alpha$ : heterodímero de LXR $\alpha$ /RXR expresado en Baculovirus, ambos con una etiqueta 6-HIS producida en forma de un lisado en bruto
3. Lisado de LXR $\beta$ : heterodímero de LXR $\beta$ /RXR expresado en Baculovirus, ambos con una etiqueta 6-HIS producida en forma de un lisado en bruto
4. Perlas de SPA: perlas de SPA con etiqueta YSi cobre His (Perkin Elmer)
5. Placas: Optiplat, placa de 384 pocillos opaca (Perkin Elmer)
6. Solución tampón de dilución de lisado de proteína: (Tris 20 mM-HCl pH 7,9, NaCl 500 mM, Imidazol 5 mM).
7. Tampón de SPA 2x: (40 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH7,3, NaCl 100 mM, 0,05 % de Tween 20, 20 % de Glicerol, EDTA 4 mM)
8. Tampón de SPA 2x sin EDTA: (40 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH7,3, NaCl 100 mM, 0,05 % de Tween 20, 20 % de Glicerol)

#### Soluciones madre

- K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,5 M/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7,3
- EDTA 0,5 M pH 8,0
- NaCl 5 M
- 10 % de Tween-20
- Glicerol

## Preparación de lisados de proteína

5 plásmidos de expresión de Baculovirus para RXR  $\alpha$  humana (n.º de acceso NM\_002957), LXR $\alpha$  (n.º de acceso U22662), y LXR $\beta$  (n.º de acceso U07132) se prepararon clonando los ADNc de longitud completa apropiados en el vector pBacPakhis2 (Clontech, CA) siguiendo procedimientos convencionales. La inserción de los ADNc en el polilicador de vector pBacPakhis2 creó una fusión en marco con el ADNc a una etiqueta poli-His N-terminal presente en pBacPakhis1. La clonación correcta se confirmó por mapeo de restricción, y /o secuenciación.

10 Se prepararon lisados celulares infectando células de insecto Sf9 sanas a una densidad de aproximadamente  $2,0 \times 10^6$  /ml a 27 °C, en un volumen total de 1 l por matraz de agitación con dimensiones de 3 l, cultivado en condiciones convencionales. Para preparar el lisado de LXR $\alpha$ , células de insecto se co-infectaron con los virus recombinantes que contenían LXR $\alpha$  y RXR $\alpha$  en una relación de 2:1. Para preparar el lisado de LXR $\beta$ , células de insecto se co-infectaron con los virus recombinantes que contenían LXR $\beta$  y RXR $\alpha$  en una relación de 2:1. En ambos casos las células se incubaron durante 68 horas a 27 °C con agitación constante antes de la recogida.

15 Después de la incubación, las células se recogieron por centrifugación y se sedimentaron. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 40 ml de tampón de extracción helado recién preparado (Tris 20 mM pH 8,0, Imidazol 10 mM, NaCl 400 mM, glicerol al 10 %, DTT 0,1 mM y comprimido de inhibidor de proteasa sin EDTA (n.º de Catálogo de Sigma: S8830)), por cultivo de 1 l.

20 Las células se homogenizaron lentamente sobre hielo usando un homogeneizador Dounce para lograr un 80-90 % de lisis celular. El homogeneizado se centrifugó en un rotor pre-enfriado (Ti50 o Ti70, o equivalente) a 45.000 rpm durante 40 minutos a 4 °C. Alícuotas del sobrenadante se congelaron sobre hielo seco y se almacenaron congeladas a -80 °C hasta la cuantificación y control de calidad.

## Preparación de Reactivos de Selección

30 Solución de [ $^3$ H] 24,25 Epoxicolesterol (EC): Para una única placa de 384 pocillos, 52,26  $\mu$ l de [ $^3$ H] EC (actividad específica 76 Ci/mmol, concentración 1 mCi/ml) se añadió a 4,5 ml de tampón de SPA 2x para prever una concentración final de 76,25 nM. Para cada placa de 384 pocillos adicional, 52,27  $\mu$ l adicionales de [ $^3$ H] EC se añadieron a 4,5 ml de tampón de SPA 2x adicional. La concentración final de [ $^3$ H] EC en el pocillo fue de 25 nM.

35 Lisado de LXR $\alpha$  (preparado como anteriormente) se diluyó con solución tampón de dilución de lisado de proteína. Se prepararon 9000  $\mu$ l de lisado de LXR $\alpha$  diluido por placa de 384 pocillos y se prepararon 9000  $\mu$ l de lisado de LXR $\alpha$  diluido para cada placa de 384 pocillos adicional.

40 Lisado de LXR $\beta$  (preparado como anteriormente) se diluyó con solución tampón de dilución de lisado de proteína. Se prepararon 9000  $\mu$ l de lisado de LXR $\beta$  diluido por placa de 384 pocillos y se prepararon 9000  $\mu$ l de lisado de LXR $\beta$  diluido para cada placa de 384 pocillos adicional.

45 Solución de perlas de SPA: 4,5 ml de tampón de SPA 2x sin EDTA, 3,6 ml de H $_2$ O, y 0,9 ml de perlas de SPA con etiqueta Ysi His (someter a vórtex adecuadamente antes de recoger) se mezclaron juntos para preparar una solución de perlas de SPA al 10 % para una placa de 384 pocillos que involucra un lisado de LXR $\alpha$ . 4,5 ml de tampón de SPA 2x sin EDTA, 2,7 ml de H $_2$ O, y 1,8 ml de perlas de SPA con etiqueta Y si His (someter a vórtex adecuadamente antes de recoger) se mezclaron juntos para preparar una solución de perlas de SPA al 20 % para una placa de 384 pocillos que involucra un lisado de LXR $\beta$ .

## Procedimiento:

50 Diluciones apropiadas de cada compuesto se prepararon en una placa de 384 pocillos y se pipetearon en los pocillos apropiados de dos placas de 384 pocillos a 1  $\mu$ l por pocillo.

Se añadieron 20  $\mu$ l de [ $^3$ H] EC a cada pocillo de ambas placas de 384 pocillos.

55 Se añadieron 20  $\mu$ l de lisado de LXR $\alpha$  diluido a cada pocillo de la primera placa de 384 pocillos.

Se añadieron 20  $\mu$ l de lisado de LXR $\beta$  diluido a cada pocillo de la segunda placa de 384 pocillos.

60 Se añadieron 20  $\mu$ l de solución de perlas de SPA al 10 % a cada pocillo de la primera placa de 384 pocillos. Se añadieron 20  $\mu$ l de solución de perlas de SPA al 20 % a cada pocillo de la segunda placa de 384 pocillos

Las placas se cubrieron con un sellador transparente, se colocaron en un agitador (300 RPM) durante 10 minutos entonces se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 minutos a temperatura ambiente.

65



## ES 2 694 001 T3

Las placas se analizaron usando un lector de placas luminiscente (MicroBeta, Wallac) usando el programa projectAD 3H\_384CPM. El ajuste para n projectAD 3H\_384CPM fue:

- 5        Modo de recuento: CPM;  
      Tipo de Muestra: Lectura superior;  
      Tiempo de recuento: 1 minuto.

10       Los ensayos para determinar  $LXR_{\alpha}$  y  $LXR_{\beta}$  se realizaron de la misma forma. La  $K_i$  determinada representa el promedio de al menos tres experimentos independientes de dosis - respuesta. La afinidad de unión para cada compuesto se puede determinar por análisis de regresión no lineal usando la fórmula de competición por un sitio para determinar la  $CI_{50}$  en donde:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{X - \log CI_{50}}).$$

15       La  $K_i$  se calcula entonces usando la ecuación de Cheng y Prusoff en donde:

$$K_i = CI_{50} / (1 + [\text{concentración de Ligando}] / K_d \text{ de Ligando}).$$

20       Para este ensayo, típicamente la Concentración de Ligando = 25 nM y la  $K_d$  de CE para el receptor es 200 nM según se determina por unión con saturación.

Los compuestos de la invención mostraron la capacidad de unirse a  $LXR_{\beta}$  y/o  $LXR_{\alpha}$ , cuando se somete a prueba en este ensayo.

25       Ejemplo B *Ensayo de Co-Transfección*

30       Para medir la capacidad de los compuestos para activar o inhibir la actividad transcripcional de LXR en un ensayo de base celular, se usó el ensayo de co-transfección. Se ha mostrado que LXR funciona como un heterodímero con RXR. Para el ensayo de co-transfección, se introducen por separado plásmidos de expresión para  $LXR_{\alpha}$  y  $EXP_{\beta}$  por medio de transfección transitoria en células de mamífero junto con un plásmido de indicador de luciferasa que contiene una copia de una secuencia de ADN que se une por heterodímeros de LXR-RXR (*LXRE*; Willy, P. *et. al.* 1995). Los LXR se heterodimerizan con el RXR endógeno. El tratamiento de células transfectadas con un agonista de LXR aumenta la actividad transcripcional de LXR, que se mide mediante un aumento en la actividad luciferasa. De manera similar, la actividad antagonista de LXR puede medirse determinando la capacidad de un compuesto para inhibir competitivamente la actividad de un agonista de LXR.

Materiales requeridos

40       Células de riñón de mono verde africano CV-1

Plásmidos de expresión de co-transfección, que comprenden  $LXR_{\alpha}$  de longitud completa (pCMX-h  $LXR_{\alpha}$  o  $LXR_{\beta}$  (pCMX-hLXR $\beta$ ), plásmido de indicador (LXRExl-Tk-Luciferasa), y control (pCMX-vector de expresión de galactosidasa) (Willey et al. *Genes & Development* 9 1033-1045 (1995)).

45       Un reactivo de transfección tal como FuGENE6 (Roche) o Transit 2020 (Mirus Bio)

tampón de lisis celular 1x:

- 50        Tricine 22,4 mM pH 8,0  
      EGTA 0,56 mM pH 8,0  
      MgSO<sub>4</sub> 5,6 mM  
      Triton X-100 al 0,6 %  
      glicerol al 5,6 %  
55        solución de sustrato de luciferasa 10x:  
      HEPES 10 mM pH 6,5  
      D-Luciferina 2,75 mM  
      Coenzima-A 0,75 mM  
      ATP 3,7 mM  
      DTT 96 mM

60       Preparación de Reactivos de Selección

65       Células CV-1 se prepararon 24 horas antes del experimento sembrándolas en placa en matraces T-175 o placas de 500 cm<sup>2</sup> con el fin de lograr una confluencia de un 70-80 % en el día de la transfección. El número de células a transfectar se determinó por el número de placas a someter a selección. Cada pocillo de una placa de 384 pocillos requiere 1,5x10<sup>4</sup> células. Se preparó un Reactivo de Transfección de ADN mezclando los ADN de plásmido

## ES 2 694 001 T3

requeridos con un reactivo de transfección de lípido catiónico Transit 2020 (Mirus Bio) para CV1 siguiendo las instrucciones proporcionadas con los reactivos. Las cantidades de ADN óptimas se determinaron empíricamente por línea celular y el tamaño del vaso a transfectar. Para cada matraz de T175 cm<sup>2</sup>, se mezcló y se añadió un total de 44,4 ug para CV1 de ADN, 133 ul de Transit2020 y 4,5 ml de DMEM para CV1. Las células se incubaron entonces al menos durante 5 horas a 37 °C para preparar células de selección.

El reactivo de ensayo de luciferasa se preparó combinando antes del uso:

- 1 parte de solución de sustrato de Luciferasa 10x
- 9 partes de tampón de lisis celular IX.

### Procedimiento

Unas placas de ensayo se prepararon dosificando 5 µl de compuesto por pocillo de una placa de 384 pocillos para lograr una concentración de compuesto final de 10 µM y no más de un 0,5 % de DMSO. El medio se retiró de las células de selección, las células se tripsinizaron, las células se recogieron por centrifugación, se contaron y se sembraron en placa a una densidad de aproximadamente 1,5x10<sup>4</sup> células en la placa de ensayo de 384 pocillos preparada anteriormente en un volumen de aproximadamente 95 ul. Unas placas de ensayo que contenían tanto compuestos como células de selección (100 µl de volumen total) se incubaron durante 20 horas a 37 °C.

Después de la incubación con compuestos, el medio se retiró de las células y se añadió reactivo de ensayo de luciferasa (30 µl/pocillo). Después de ~2 minutos a temperatura ambiente, las placas de ensayo se leyeron en un luminómetro (lector de PE Biosystems Northstar con inyectores incorporados, o Envision(Perkin Elmer) o equivalente).

El ensayo de co-transfección de LXR/IXRE se puede usar para establecer los valores de CE<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub> para la potencia y actividad o inhibición en porcentaje para la eficacia. La eficacia define la actividad de un compuesto en relación con un control alto ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonil)amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida)) o un control bajo (DMSO/vehículo). Las curvas de dosis - respuesta se generan a partir de una curva de 10 puntos con concentraciones que difieren ½ unidad LOG. Cada punto representa el promedio de 4 pocillos de datos a partir de una placa de 384 pocillos.

Los datos de este ensayo se ajustan a la siguiente ecuación, a partir de la cual se puede resolver el valor de CE<sub>50</sub>:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\log \text{CE}_{50} - X) * \text{Pendiente})})$$

La CE<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub> se define, por lo tanto, como la concentración a la cual un agonista o antagonista provoca una respuesta que se encuentra a medio camino entre los valores superior (máximo) e inferior (basal). Los valores de CE<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub> representados son los promedios de al menos 2 y, normalmente, 3 experimentos independientes. La determinación de la eficacia relativa o % de control para un agonista se realiza por comparación con la respuesta máxima lograda por ((N-(3-((4-fluorofenil)-(naftaleno-2-sulfonil)-amino)propil)-2,2-dimetilpropionamida) que se mide individualmente en cada experimento de dosis - respuesta.

La tabla 1 enumera valores de CE<sub>50</sub> de LXRβ y mediciones de % de eficacia en el ensayo de co-transfección para ejemplos de esta invención.

ES 2 694 001 T3

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
1	0,783	68
2	0,026	89
3	0,245	73
4	1,580	82
5	0,012	109
6	0,252	84
7	0,377	66
8	2,317	79
9	0,070	82
10	0,031	104
11	0,015	104
12	0,074	81
13	0,045	83
14	0,032	99
15	0,011	95
16	0,163	89
17	0,061	96
18	0,057	87
19	0,091	79
20	0,038	86
21	0,022	82
22	0,126	80
23	0,042	79
24	1,381	48
25	1,024	78
26	0,903	81
27	1,566	111
28	0,501	107
29	1,228	80
30	1,094	15
31	0,568	50
32	1,759	43
33	1,426	66
34	0,878	63
35	2,230	87
36	2,731	91

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
37	1,562	47
38	1,130	60
39	0,776	79
40	0,695	76
41	0,321	45
42	0,196	67
43	0,412	65
44	1,346	57
45	0,297	45
46	0,025	45
47	0,663	72
48	0,046	27
49	0,086	69
50	0,122	61
51	0,007	73
52	2,520	30
53	0,046	94
54	0,297	53
55	0,761	24
56	1,098	35
57	0,158	18
58	0,018	94
59	0,006	76
60	0,007	85
61	0,592	40
62	0,030	72
63	0,055	33
64	0,024	42
65	0,067	55
66	0,027	27
67	0,024	79
68	0,029	51
69	0,160	24
70	0,317	42
71	0,047	52
72	0,073	60

ES 2 694 001 T3

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
73	0,042	55
74	0,092	60
75	7,668	52
76	0,084	88
77	0,030	86
78	0,072	79
79	0,017	87
80	0,131	58
81	0,184	43
82	0,059	33
83	0,497	62
84	0,061	26
85	0,588	55
86	0,715	37
87	0,134	33
88	0,085	49
89	4,779	37
90	0,058	34
91	0,135	45
92	0,105	38
93	0,016	93
94	0,032	87
95	0,019	65
96	0,126	61
97	0,048	82
98	0,258	57
99	0,279	26
100	0,193	52
101	0,079	50
102	0,227	96
103	0,148	47
104	0,054	56
105	0,074	66
106	0,071	64
107	1,247	37
108	0,529	30

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
109	0,356	52
110	0,244	55
111	0,284	51
112	0,257	33
113	0,344	37
114	0,273	28
115	0,019	62
116	0,026	99
117	0,049	70
118	0,007	86
119	1,082	60
120	0,046	32
121	0,175	40
122	0,063	22
123	0,094	35
124	0,769	24
125	0,179	88
126	0,299	85
127	0,059	99
128	0,159	44
129	0,087	48
130	0,113	56
131	0,178	47
132	0,157	49
133	0,012	66
300	0,153	99
301	0,032	101
302	0,227	93
303	0,825	102
304	2,855	26
305	2,044	45
306	0,203	71
307	0,091	98
308	1,654	29
309	0,120	68
310	0,027	75

ES 2 694 001 T3

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
311	0,798	37
312	0,798	34
313	0,020	59
314	0,011	68
315	0,070	48
316	0,293	24
317	0,092	27
318	0,246	84
319	0,071	80
320	0,472	58
321	1,445	40
322	1,111	58
323	0,948	48
324	1,228	44
325	0,012	78
326	0,015	77
327	0,027	78
328	0,024	112
329	0,003	92
330	0,005	64
331	0,061	82
332	0,035	70
333	0,035	69
334	0,305	80
335	0,029	71
336	0,033	75
337	0,178	77
338	0,186	58
339	0,060	64
340	0,279	72
341	0,058	76
342	0,432	46
343	0,149	74
344	0,116	72
345	0,073	75
346	0,037	90

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
347	0,035	92
348	0,059	57
349	0,008	72
350	0,066	91
351	0,062	77
352	0,014	76
353	0,023	93
354	0,010	101
355	0,196	65
356	0,071	63
357	0,392	41
358	0,105	30
359	0,316	14
360	0,263	12
361	0,652	12
362	0,064	22
363	1,524	22
364	0,950	18
365	0,424	76
366	0,293	28
367	0,264	55
368	0,890	50
369	0,226	99
370	0,125	86
371	0,119	33
372	0,123	38
373	0,092	22
374	0,421	47
375	0,198	62
376	1,296	53
377	0,028	23
378	0,015	29
379	0,027	86
380	0,465	29
381	1,082	61
382	0,629	50

ES 2 694 001 T3

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
383	0,018	76
384	0,015	73
385	0,042	71
386	0,034	86
387	0,082	79
388	0,009	78
389	0,007	84
390	0,010	72
391	0,165	56
392	0,012	71
393	0,744	40
394	0,016	97
395	0,011	83
396	0,090	67
397	0,194	68
398	0,038	63
399	0,200	60
400	0,038	53
401	0,131	76
402	0,014	67
403	0,082	62
404	0,185	67
405	0,100	63
406	0,143	63
407	0,067	91
408	0,018	73
409	0,045	69
410	0,020	82
411	0,019	90
412	0,029	93
413	0,052	73
414	0,092	80
415	0,458	37
416	3,048	27
417	1,011	16
418	0,728	74

N.º de ejemplo	CE50 de agonismo de LXRbeta (uM)	% de eficacia de LXRbeta
419	0,004	71
420	0,007	74
421	0,021	76
422	0,004	98
423	0,060	78
424	0,013	60
425	0,024	99
426	0,008	72
427	0,094	58
428	0,093	83
429	0,348	60
430	0,041	80
431	0,037	69
432	0,019	79
433	0,050	83
434	0,013	78
435	0,030	53
436	0,006	61
437	0,321	49
438	0,128	70
439	0,038	64
440	0,051	62
441	0,176	31
442	0,052	60
443	0,022	35
444	0,076	63
445	0,170	63
446	0,030	28
447	0,116	28
448	0,279	30

## Abreviaturas

	Ac: acético (AcOH: ácido acético, EtOAc: acetato de etilo, KOAc: acetato de potasio, AC <sub>2</sub> O: anhídrido acético,
5	AcCl: cloruro de acetilo AIBN: azobisisobutironitrilo ac: acuoso CAN: nitrato de amonio y cerio Cp*Ru(COD)Cl: cloruro de 1,5-ciclooctadieno(pentametilciclopentadienil)rutenio(II)
10	DCE: 1,2-dicloroetano DCM: diclorometano peryodinano de Dess-Martin: 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona DME: 1,2-dimetoxietano DMF: dimetilformamida DMS: sulfuro de dimetilo DMSO: dimetilsulfóxido
15	dppf (por ejemplo: PdCl <sub>2</sub> (dppf)): 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ESI: ionización por electronebulización Et: etilo (EtOH: etanol, EtOAc: acetato de etilo, NaOEt: etóxido de sodio, Et <sub>3</sub> N: trietilamina) GCMS: cromatografía de gases-espectrometría de masas HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento h: horas Hx: hexanos IR: espectroscopía infrarroja LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas
25	LDA: diisopropilamida de litio LHMDS: hexametildisilazida de litio m-CPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico Me: metilo (MeOH: metanol, MeCN: acetonitrilo, MeMgBr: bromuro de metil magnesio, MeTHF: 2-
30	metiltetrahidrofurano, NaOMe: metóxido de sodio) min: minutos EM: espectrometría de masas MW (o μondas): microondas NBS: N-bromosuccinimida NCS: N-clorosuccinimida
35	NIS: N-yodosuccinimida RMN: resonancia magnética nuclear ppm: partes por millón pTSA (o pTsOH): ácido <i>para</i> -toluenosulfónico RAP: porcentaje de área relativa
40	ta: temperatura ambiente TR: tiempo de retención Sat.: saturado TFA: ácido trifluoroacético THF: tetrahidrofurano
45	CCF: cromatografía de capa fina TMSCN: cianuro de trimetilsililo TosMIC: Isocianuro de toluenosulfonilmetilo

## Métodos generales

50	Método de LCMS A: Columna: PUROSPHER@Star RP-18 (4,0 X 55 mm), 3 μm  Fase móvil A: NH <sub>4</sub> OAc 20 mM en 90 % de H <sub>2</sub> O, 10 % de MeCN Fase móvil B: NH <sub>4</sub> OAc 20 mM en 10 % de H <sub>2</sub> O, 90 % de MeCN Flujo: 2,5 ml/min
55	Método B de LCMS: Columna: ZORBOX SB C18 (4,6 X 50 mm), 5 μm (modo positivo)  Fase móvil A: 10 % de MeOH; 90 % de H <sub>2</sub> O; 0,1 % de TFA Fase móvil B: 90 % de MeOH; 10 % de H <sub>2</sub> O; 0,1 % de TFA Flujo: 5 ml/min
60	Método de HPLC A: Columna: SUNFIRE C18 (4,6 x 150 mm), BBRC/IC/011 3,5 micras 0,05 % de TFA en Agua el pH se ajustó a 2,5 usando amoniaco diluido
65	

Fase móvil A: Tampón:MeCN (95:5)

Fase móvil B: MeCN:Tampón (95:5)

Flujo: 1 ml/min

5

Tiempo	% de B
0	10
12	100
15	100

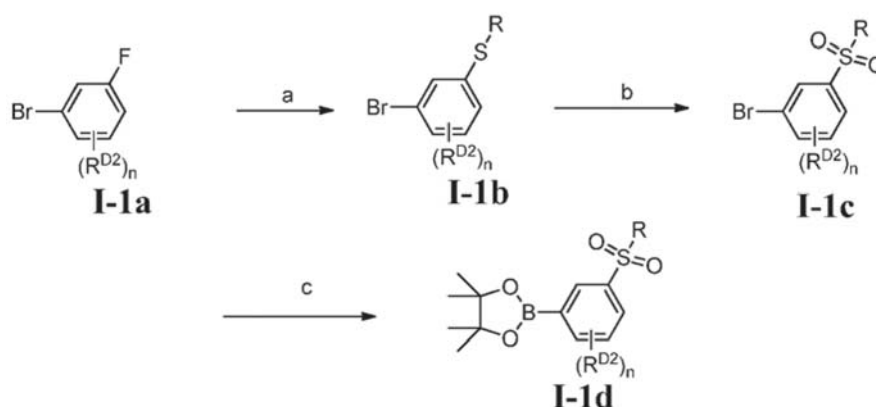
## Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de métodos bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación los descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos métodos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos se nombraron usando Chem-BioDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft). Los reactivos y materiales de partida están disponibles en el mercado, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por un experto en las materias. Se entiende que, en la siguiente descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas, solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables. A menos que se indique otra cosa, se prepararon todos los compuestos asociados con los datos de RMN y/o de espectros de masas y se midieron la RMN y los espectros de masas.

## Intermedios

20

## Esquema intermedio 1



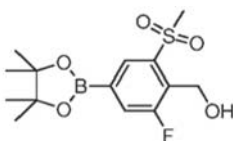
a) i. LHMDS 1,0 M en THF; ii.  $R^xSNa$ , reflujo; b) mCPBA,  $CH_2Cl_2$ ; c)  $PdCl_2(dppf)$ , bis(pinacolato)diboro, KOAc, DMSO, 80 °C.

Los intermedios del tipo I-1d se pueden preparar al tratar un 1-bromo-3-fluorobenceno apropiadamente sustituido (I-1a) con una base apropiada tal como LHMDS seguido de la adición de un reactivo de tiol (RSNa) para proporcionar I-1b. La oxidación para dar la sulfona se puede lograr con m-CPBA dando I-1c. El tratamiento subsiguiente del bromuro con condiciones de boronilación de paladio tales como  $PdCl_2(dppf)$ , bis(pinacolato)diboro y KOAc da el Intermedio I-1d. Se pueden lograr modificaciones de esta ruta conocidas por un experto en la materia para obtener diversos sustituyentes a  $R^D$ . Por ejemplo, reducción de un ácido carboxílico con reactivos tales como  $BH_3$  en THF proporciona un metilalcohol. Asimismo, se pueden emplear procesos químicos similares sobre sistemas de piridina para proporcionar intermedios que se usan para fabricar compuestos de la invención.

35

## Intermedio 1

(2-fluoro-6-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



40



## Intermedio 1a

## Preparación de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico



5

10

15

En un matraz de fondo redondo de 500 ml acoplado con un condensador se añadió ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (16,0 g, 67,5 mmol) y THF anhidro (110 ml). El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de LHMDS 1,0 M (74,0 ml, 1,1 equiv.) La suspensión de reacción se agitó a ta durante 20 min antes de la adición de tiometóxido de sodio (5,21 g, 74,2 mmol). La solución de reacción se dejó en agitación a reflujo durante 3 h. Se determinó que la reacción se había completado después de inactivar una alícuota de reacción HCl ac. diluido y ejecutar GCMS: hallado  $m/z = 265, 267$  iones precursores. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, y se añadió HCl ac. 1,0 N para dar una solución de pH = 2-3. La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar 14,6 g (81 % de rendimiento) del ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermedio en forma de un sólido de color blanco ceroso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8$  Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); GCMS  $m/z = 265, 267$  [M]<sup>+</sup>.

20

25

30

35

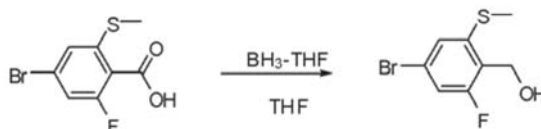
Como alternativa, el ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermedio se preparó tal como sigue:

En un matraz de 20 l se cargó dimetil formamida (14,5 l, 10,0 vol), seguido de hidróxido de sodio (294 g, 1,2 equiv.) y la masa de reacción se enfrió hasta -15 a -10 °C. Se añadió ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1450 g, 1,0 equiv.) durante un periodo de 10-15 min a -15 a -10 °C y se agitó durante 10-15 min adicionales. Se añadió tiometóxido de sodio (515 g, 1,2 equiv.) durante un periodo de 5-10 min a -10 a -5 °C. Tras la compleción de la adición, la temperatura de la reacción se elevó a 25-28 °C durante un periodo de 45 a 60 min y se mantuvo a esa temperatura 1,5-2 h. La temperatura de la reacción se elevó entonces a 60-65 °C durante un periodo de 30-60 min y se mantuvo a 60-65 °C durante 5 h hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 20-25 °C y se inactivó con una solución enfriada (5-10 °C) de HCl 2 N (5,05 l de HCl 12 N en 30,3 l de agua). A continuación de la inactivación, EtOAc (14,5 l, 10 vol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10-15 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (7,25 l, 5 vol). Las dos fases se separaron y la capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (725 g de NaCl en 3,63 l de agua). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (7,25 l, 5 vol). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (1450 g). La capa orgánica se filtró para retirar el sulfato de sodio, que se lavó entonces con EtOAc (2,90 l, 2 vol). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 45-50 °C/ 30-40 mm de Hg a ~1 a 1,2 volúmenes y se añadió éter de petróleo (7,25 l, 5 vol) a 40-45 °C durante un periodo de 15-20 min. La solución se enfrió a 20-25 °C durante un periodo de 20-25 min. El sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo (2,90 l, 2 vol) y el producto se secó al vacío a 25-28 °C, 0,4 a 0,7 mbar para proporcionar 1410 g (87 % de rendimiento, 99,4 % de Área) del ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metilsulfanil-benzoico intermedio.

## Intermedio 1b

40

## Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)metanol



45

50

55

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con N<sub>2</sub> acoplado con un condensador se añadió ácido 6-fluoro-4-bromo-2-metil-sulfanil-benzoico (14,6 g, 55,0 mmol) y THF anhidro (70,0 ml). La solución de reacción se dejó enfriar a 0 °C antes de la adición gota a gota de una solución de BH<sub>3</sub>-THF 1,0 M (83,0 ml, 1,5 equiv.) en THF. La solución de reacción se agitó a ta entonces a reflujo durante 2 h adicionales. La solución de reacción se enfrió antes de inactivar con una solución de H<sub>2</sub>O/THF 1:1. La solución de reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc (100 ml) y se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 110 g usando un gradiente de disolvente del 100 % de Hx al 55 % de EtOAc. El producto del título purificado se obtuvo en forma de una cera blanca sólida (13,7 g, 99 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,05 (s a, 1H); GCMS  $m/z = 251, 253$  [M]<sup>+</sup>.

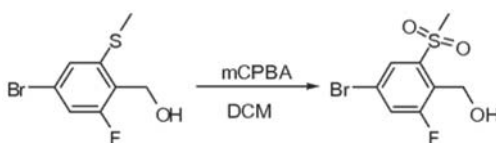
Como alternativa, el (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)metanol intermedio se preparó tal como sigue:

En un matraz de 20 l se cargó ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico (1400 g, 1,0 equiv.) seguido de THF (14 l, 10 vol) en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (800 g,

1000 ml) a 25-28 °C durante un periodo de 30-45 min. La temperatura de reacción se elevó a 60-65 °C durante un periodo de 30-45 min y la temperatura se mantuvo hasta que la HPLC mostró <1 % de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)benzoico (~ 3-4 h). Tras la compleción de la reacción, la mezcla se enfrió a 10-15 °C durante un periodo de 30-40 min. La reacción se inactivó entonces con MeOH (2,1 l, 1,5 vol) durante un periodo de 1 a 1½ h a 10-15 °C. La masa de reacción se concentró entonces al vacío a 40-50 °C/ 0,4 a 0,7 mbar a 1 a 1,5 volúmenes. La mezcla resultante se disolvió en DCM (8,4 l, 6 vol). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio (560 g de NH<sub>4</sub>Cl en 2,8 l de agua, 2 vol). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (2,8 l, 2 vol), solución de salmuera saturada (2,1 l, 1,5 vol) y agua (4,2 l, 3 vol). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio (700 g). El sulfato de sodio se retiró por filtración y se lavó con DCM (2,8 l, 2 vol). La capa orgánica se concentró al vacío a 40-45 °C/ 0,4 a 0,7 mbar a 1 a 1,2 vol para proporcionar el producto que se secó al vacío a 45-50 °C/ 0,4 a 0,7 mbar. El producto del título se obtuvo en un 90 % de rendimiento (1200 g) con un 90,1 % de Área.

Intermedio 1c

Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-(metanosulfonyl)fenil)-metanol



A un matraz de 500 ml se añadió (4-bromo-2-fluoro-6-(metiltio)fenil)metanol (13,7 g, 54,6 mmol) y DCM anhidro (125 ml). La solución se enfrió a 0-3 °C en un baño de hielo antes de la adición en porciones de ácido 3-cloroperbenzoico (máx. 77 %, Aldrich) (18,8 g, 2 equiv.) La solución de reacción se dejó calentar entonces a ta en donde esta permaneció durante 18 h. Después, la reacción se concentró al vacío para retirar el DCM y el residuo se lavó en un embudo de decantación con EtOAc y NaOH ac. 1 M. La capa de EtOAc se separó, se lavó con NaOH ac. 1 M, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, columna de SiO<sub>2</sub> de 65 x 200 mm, gradiente de elución de 100 % de Hx a 90 % de EtOAc / Hx). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido semicristalino incoloro, rendimiento: 8,10 g (52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,88 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -111,8 ppm; GCMS m/z = 283, 285 [M]<sup>+</sup>

Intermedio 1

Preparación de (2-fluoro-6-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



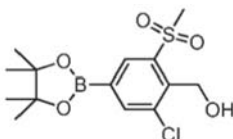
A un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N<sub>2</sub> seco, se pesó (4-bromo-2-fluoro-6-(metanosulfonyl)fenil)-metanol (1,98 g, 6,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,13 g, 1,2 equiv.), producto de adición de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) DCM (560 mg, 10 % en moles), carbonato potásico (2,06 g, 3 equiv.) y DMSO (25,0 ml). La suspensión resultante se dejó en agitación a 90 °C durante 3 h. Se halló que una alícuota de solución de reacción no contenía más bromuro de partida según se determinó por análisis de LCMS. La suspensión de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de un embudo de Buchner con capa de Celite. El filtrado resultante se transfirió a un embudo de decantación, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (Biotage SP-1, columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g, gradiente de elución de 100 % de Hx a 60 % de EtOAc / Hx) para proporcionar un aceite viscoso transparente. El producto se aisló en forma de un polvo de color blanco amorfo mediante disolución en DCM y se obtuvo como resultado una reprecipitación tras la adición de Hx. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo de color blanco sólido, rendimiento: 1,90 g (82 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H) 3,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 1,35 (s, 6H); RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,3 ppm.

Como alternativa, el (2-fluoro-6-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol intermedio se preparó tal como sigue: A un reactor con camisa de 500 ml equipado con una barra de agitación, sonda de temperatura, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó tetrahidrofurano de metilo (MeTHF) (75 ml, 5 volúmenes) seguido de acetato potásico (5,2 g, 53 mmol, 1 equiv.) y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (320 mg;

600  $\mu$ moles, 0,011 equiv.) y *bis*(pinacolato)diboro (18 g, 69 mmol, 1,3 equiv.) El matraz de reacción se evacuó hasta menos de 150 Torr, y entonces se rellenó con nitrógeno. Este procedimiento de desgasificación se repitió 3 veces. Pd(OAc)<sub>2</sub> (94 mg; 420  $\mu$ moles, 0,0075 equiv.) se cargó en el reactor y el matraz de reacción se evacuó hasta menos de 150 Torr, y entonces se rellenó con nitrógeno y la secuencia se repitió 3 veces. La suspensión resultante se dejó envejecer a 20-25 °C durante 15 min. Tras la compleción del periodo de 15 min, la pasta se calentó a una temperatura interna de 80 °C. Conforme la mezcla en el reactor se iba calentando a la temperatura, en un matraz separado se cargó (4-bromo-2-fluoro-6-(metanosulfonyl)fenil)-metanol (15 g, 53 mmol, 1 equiv.) seguido de MeTHF (75 ml, 5 volúmenes). La solución resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno por debajo de la superficie durante no menos de 15 min. antes del uso. Una vez que la mezcla de catalizador hubo alcanzado el reflujo, la solución desgasificada de (4-bromo-2-fluoro-6-(metanosulfonyl)fenil)-metanol en MeTHF se añadió a la reacción en una única porción y se dejó reaccionar. La reacción típicamente precisa ~20 h para completarse después de la adición de sustrato. Tras la compleción (típicamente < 0,75 RAP de material de partida la reacción se enfrió a 20-25 °C. Una vez a ta, la reacción se diluyó con MeTHF (75 ml, 5 volúmenes) y se lavó con una solución de NaCl al 5 % en peso (7,5 volúmenes, 110 ml) durante al menos 15 min. Las fases se separaron y la corriente de MeTHF rico en producto superior se filtró a través de Celite para retirar los residuos de paladio insolubles. La torta de Celite se lavó con MeTHF (75 ml, 5 volúmenes). La reacción se trató con sílice funcionalizada (30 equiv.) para retirar el paladio y el color. La suspensión se agitó durante al menos 60 min y entonces se filtró para retirar la sílice. La sílice usada se lavó con MeTHF (5 volúmenes, 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 volúmenes, 75 ml). La parte orgánica se destiló a 5 volúmenes (75 ml) al vacío (60-70 Torr, temp. del baño de 30 °C). Cuando se alcanzó la referencia de 75 ml, la destilación se detuvo y se añadió heptano (75 ml, 5 volúmenes) gota a gota a la solución de reacción. Después de que se hubieron añadido ~35 ml de heptanos, el producto comenzó a cristalizar a partir de la solución. Tras la compleción de la adición, el producto se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con una solución de MeTHF-heptanos (1:9) (2 x 75 ml) y se secó a 50 °C. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, 14 g, (78 % de rendimiento) con un 99,6 % de Área.

25 Intermedio 2

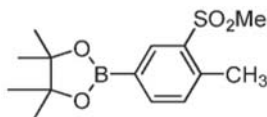
*Preparación de (2-cloro-6-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol*



30 El intermedio 2 se puede preparar por procesos químicos similares descritos anteriormente a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído disponible en el mercado; sin embargo, se puede usar borilación de iridio usando [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub> para instalar el boronato en posición para en el sustituyente hidroximetilo.

35 Intermedio 3

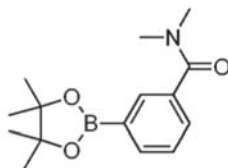
*4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-3-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,2-dioxaborolano*



40 El intermedio 3 se preparó a partir de 4-bromo-1-metil-2-(metilsulfonyl)benzene en un procedimiento similar al del Intermedio 1. EM (ESI) 297,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 7,35 (d, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 3,08 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H).

45 Intermedio 4

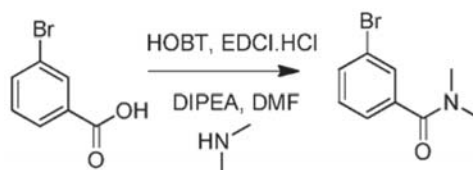
*N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida*



50

## Intermedio 4a

## Preparación de 3-bromo-NN-dimetilbenzamida



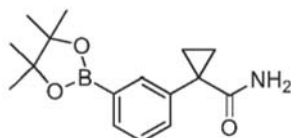
5

A una mezcla de ácido 3-bromobenzoico (2,7 g, 14 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3,6 g, 27 mmol), EDC (5,1 g, 27 mmol) y diisopropiletilamina (8,7 ml, 47 mmol) en DMF (50 ml) se añadió dimetilamina (1,2 g, 14 ml, 27 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter de pet. y se filtró, y el sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título (2,9 g, 95 % de rendimiento). EM (ESI) 229,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El intermedio 4 se preparó a partir del Intermedio 4a en un procedimiento similar al del Intermedio 1d. EM (ESI) 276,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Intermedio 5

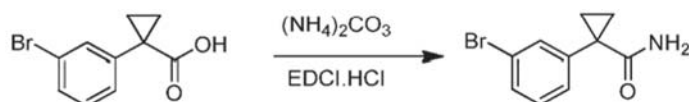
20 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



## Intermedio 5a

25

## Preparación de 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxamida



30 A una mezcla de ácido 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (0,5 g, 2,074 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,364 g, 2,70 mmol), EDC (0,517 g, 2,70 mmol) y trietilamina (0,867 ml, 6,22 mmol) en DMF (8 ml) se añadió carbonato de amonio (0,239 g, 2,489 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el producto en bruto. El material en bruto se trituró con éter de pet. y se filtró. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,4 g, 1,666 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco apagado. EM (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: 241,0

## Intermedio 5

40

## Preparación de 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



45 A una mezcla de Intermedio 5a (200 mg, 0,833 mmol), bis(pinacolato)diboro (275 mg, 1,083 mmol) y acetato potásico (245 mg, 2,50 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió dppf (23,09 mg, 0,042 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30,5 mg, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto. El sólido en bruto se lavó con 10 % de EtOAc en hexano (20 ml), se filtró, y se secó al vacío para dar 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-

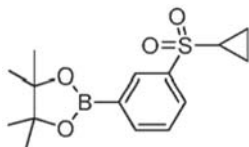
50

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,522 mmol, 62,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco apagado. EM (ESI)  $[M+H]^+$ : 288,1

Intermedio 6

5

2-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



10 Intermedio 6a

Preparación de (3-bromofenil)(ciclopropil)sulfano



15

A una solución enfriada (0 °C) de *tert* butóxido de potasio (0,36 g, 2,9 mmol) en DMSO (12 ml) se añadió 3-bromotiofenol (0,50 g, 2,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de ciclopropilbromuro (0,96 g, 7,8 mmol) en DMSO (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta, y seguido de calentamiento hasta 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua fría (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,40 g, 66 % de rendimiento). EM (ESI) 230,1  $[M+H]^+$ .

20

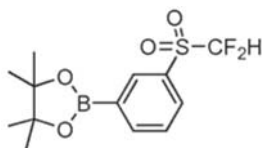
El intermedio 6 se preparó a partir del Intermedio 6a usando procedimientos similares al Intermedio 1c y el Intermedio 1. EM (ESI) 309,1  $[M+H]^+$ .

25

Intermedio 7

2-(3-(difluorometil)sulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

30



Intermedio 7a

35 Preparación de (3-bromofenil)(difluorometil)sulfano



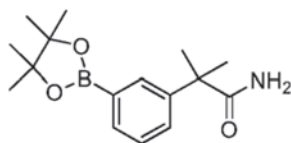
40

Una solución de 3-bromotiofenol (0,50 g, 2,6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,73 g, 5,3 mmol) y clordifluoroacetato de sodio (0,81 g, 5,3 mmol) en DMF (4,5 ml) y agua (0,50 ml) se calentó a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con éter dietílico (25 ml). La solución orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc : Hx (2:8) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 95 % de rendimiento). EM (ESI) 239,8  $[M+H]^+$ .

45

El intermedio 7 se preparó a partir del Intermedio 7a usando procedimientos similares al Intermedio 1c y el Intermedio 1. EM (ESI) 319,1  $[M+H]^+$ .

## Intermedio 8

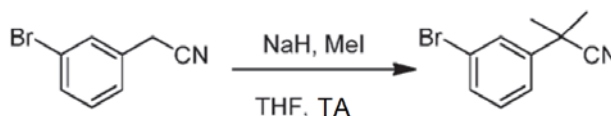
*2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida*

5

## Intermedio 8a

*Preparación de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo*

10



A un matraz de fondo redondo de boca doble de 1 l secado equipado con un tubo en U (para una atmósfera de nitrógeno) y un septo se añadió 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (25 g, 128 mmol). Se añadió THF (350 ml) y la solución de reacción se enfrió a 0 °C. Entonces se añadió NaH (18,36 g, 383 mmol) a la mezcla de reacción en porciones (5 g cada vez). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió MeI (39,9 ml, 638 mmol) a 0 °C gota a gota a través de un embudo de adición y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C y entonces se calentó hasta ta. Después de 3 h a ta, el material de partida se había consumido por completo basándose en TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (400 ml) a -10 °C. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un producto de color pardo en bruto. El material se purificó por combiflash usando una columna de sílice de 120 g y eluyendo con hasta 10 % de EtOAc en éter de pet. como eluyente para obtener 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (16,1 g, 71,8 mmol, 56,3 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente.

15

20

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,60 (m, 1 H) 7,44 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 1,72 (s, 6 H).

## Intermedio 8b

*Preparación de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanamida*

30

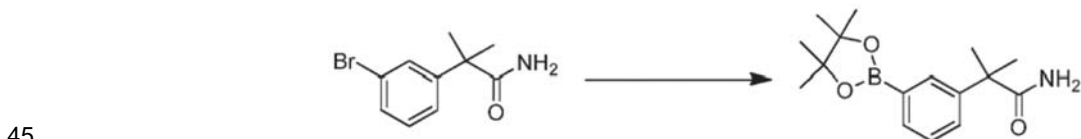


A 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (870 mg, 3,88 mmol) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,1 ml, 39,4 mmol) gota a gota a ta y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua helada (15 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró, y se lavó con agua fría hasta que los lavados se volvieron neutros. Los sólidos también se lavaron con éter de pet. (3 x 20 ml), y se secaron a alto vacío para obtener 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanamida (500 mg, 2,065 mmol, 53,2 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,46 - 7,49 (m, 1 H) 7,43 (dt, J = 7,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 6,92 - 7,02 (m, 2 H) 1,43 (s, 6 H).

35

40

## Intermedio 8

*Preparación de 2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida*

45

Una suspensión de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanamida (5 g, 20,65 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,29 g, 24,78 mmol) y acetato potásico (6,08 g, 62,0 mmol) en DME (95 ml) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos a ta, seguido de la adición de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,453 g, 0,620 mmol) y de purgar con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h, y el material de partida se consumió por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de Celite, y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se concentró para

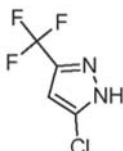
50

proporcionar un sólido gomoso de color pardo, que se purificó por combiflash usando una columna de sílice de 120 g eluyendo con 60 % de EtOAc en éter de pet. como eluyente para obtener el Intermedio 8 (2,2 g, 7,61 mmol, 36,8 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 (s, 1 H), 7,53 (dt, J = 7,22, 1,04 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, J = 7,84, 2,07, 1,38 Hz, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 17,32 Hz, 2 H), 1,43 (s, 6 H), 1,31 (s, 12 H).

Intermedio 9

- 10 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

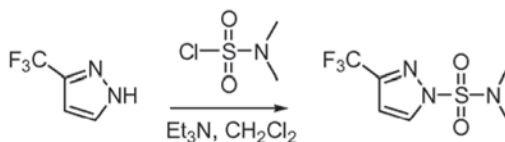


El Intermedio 9 se podría comprar, o se podría preparar mediante el siguiente procedimiento:

15

Intermedio 9a

Preparación de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida

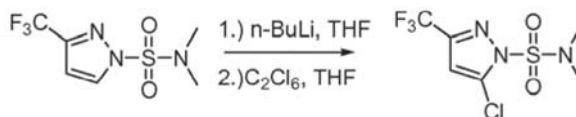


20

- 25 A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (7,5 g, 55 mmol) en DCM (70 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (11 ml, 77 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (11 g, 77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,5 g, 31 mmol, 56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,55 (d, 1 H, J = 1,51 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 2,51 Hz), 2,90 - 3,11 (m, 6 H), 2,81 (s, 1 H).

30 Intermedio 9b

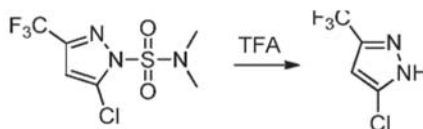
Preparación de N 5-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida



- 35 A una solución de N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida (7,5 g, 31 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió n-butil-litio (12 ml, 31 mmol) gota a gota. La reacción se dejó en agitación durante 30 min antes de que se añadiera una solución de hexafluoroetano (8,0 g, 34 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción gota a gota. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 25 mmol, 82 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,97 (s, 1 H), 2,9 (s, 6 H).

40 Intermedio 9

- 45 Preparación de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



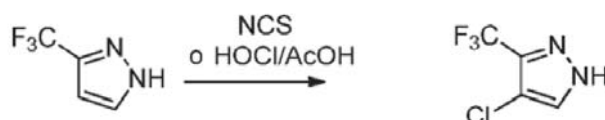
- 50 5-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-sulfonamida (8,0 g, 29 mmol) se puso en solución con TFA (11 ml, 140 mmol) a 0 °C, y la mezcla se dejó en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó entonces con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 29 mmol, 100 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,97 (s, 1 H).

5

Intermedio 10

Preparación de 4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



10

A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (10,0 g, 73,5 mmol) en MECN (250 ml) se añadió NCS (13,7 g, 103 mmol). La mezcla de reacción se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. El MECN se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. Al residuo se añadió CCl<sub>4</sub> (80 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con CCl<sub>4</sub> (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco (12,5 gm) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H). EM (ESI) 168,7 [M-H].

15

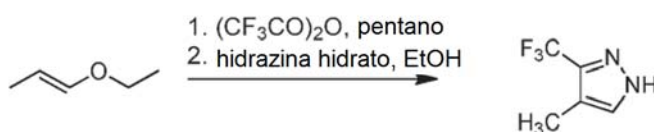
Como alternativa, el pirazol se puede clorar en ácido acético usando un exceso de hipoclorito sódico al 10 % en agua.

20

Intermedio 11

Preparación de 4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

25



30

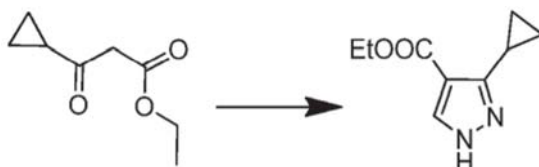
A una mezcla de isómeros de (E)-1-etoxiprop-1-eno (5,0 g, 58 mmol) en pentano seco (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,2 ml, 58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se dejó calentar a ta con agitación continuada durante 24 h. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidrazina monohidrato (3,15 ml, 65,0 mmol) diluida en EtOH (35 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min. La solución se concentró a sequedad, y el residuo se dispersó en agua (30 ml). El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó al aire libre para proporcionar el compuesto del título (4,10 g, 25,9 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,42 (s, 1 H), 2,20 (s, 3H). (Guillou, S, et al. (2011) Tetrahedron. 67: 8451-8457).

35

Intermedio 12

Preparación de 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

40



45

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (1,0 g, 6,4 mmol), ortoformiato de trietilo (1,27 ml, 7,68 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (1,81 ml, 19,2 mmol) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120 °C seguido de calentamiento a 140 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió hidrazina (0,308 g, 9,60 mmol), y entonces la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Parte del MeOH se retiró a presión reducida, y la mezcla restante se diluyó con EtOAc (70 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,93 (s, 1H), 4,32 (c, J = 4,2 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,37 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).

50



## Intermedio 12

*Preparación de (5-bromo-3-(metilsulfonil)piridin-2-il)metanol*

## 5 Intermedio 12a

*Preparación de 5-bromo-3-(metiltio)picolinato de metilo*

10 Se preparó 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo a partir del ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico disponible en el mercado con cloruro de tionilo en MeOH, como saben los expertos en la materia.

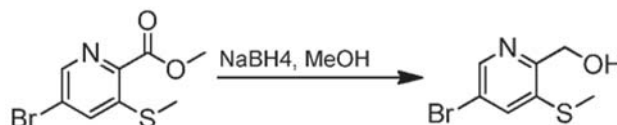
15 A una solución de 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo (1,9 g, 8,1 mmol) en ACN (50 ml) se añadió NaSMe (0,569 g, 8,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 35 ml) y salmuera (1 x 35 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano:40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 5,3 mmol). EM (ESI) 235 [M+H]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

20

## Intermedio 12b

*Preparación de (5-bromo-3-(metiltio)piridin-2-il)metanol*

25



30 A la solución de 5-bromo-3-(metiltio)picolinato de metilo (1,4 g, 5,3 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,01 g, 26,7 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. El material acuoso se lavó con EtOAc (2 x 30 ml), y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco apagado (1,15 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) 261,6 [M+H]; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

35

## Intermedio 12



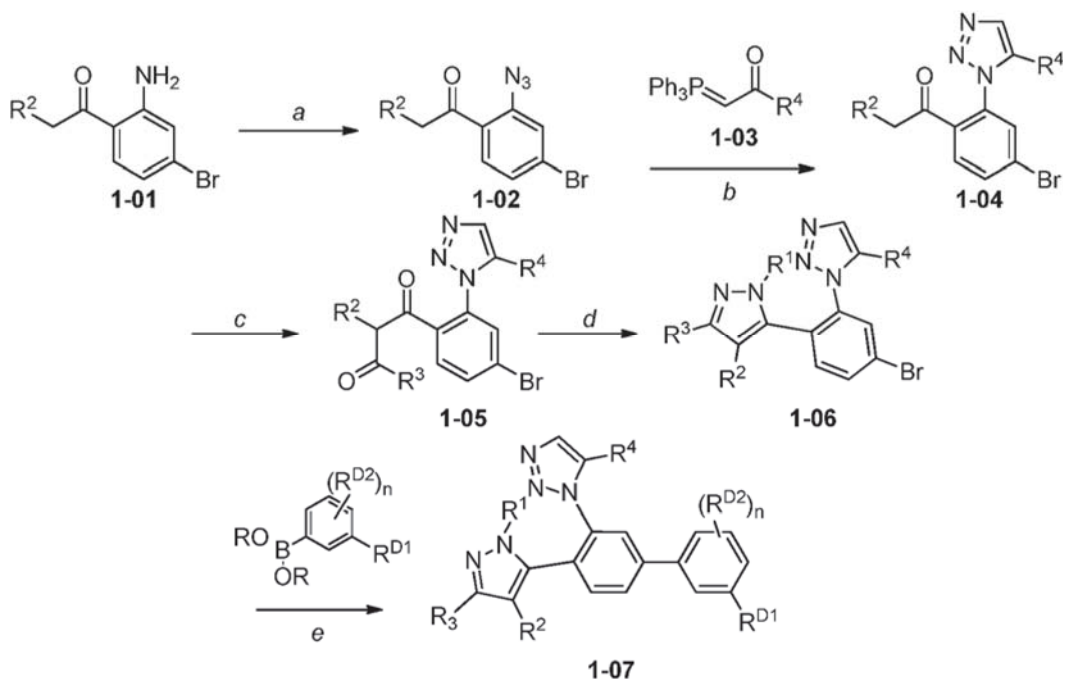
40 A la solución de (5-bromo-3-(metiltio)piridin-2-il)metanol (1,15 g, 4,91 mmol) en DCM (100 ml) se añadió m-CPBA (1,69 g, 9,82 mmol) a 0 °C. Después de 10 min., la mezcla se dejó calentar hasta ta, y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (80 ml), se lavó con NaOH 1 N (2 x 25 ml) y solución de salmuera (1 x 25 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano;70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (235 mg, 0,859 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,4, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,3 (s, 3H).

45

**Ejemplos**

50 Preparación de compuestos de la invención

Esquema 1



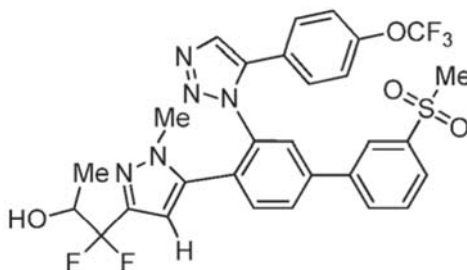
(a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{THF}$ ; (b) tolueno,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{R}^3\text{COOEt}$ ,  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ; (d) sulfato de metilhidrazina,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ; (e)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DME}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ;

Realizaciones particulares de la invención incluyen compuestos ilustrados por la estructura general 1-07 en el Esquema 1. En general, los compuestos de pirazol de fórmula 1-07 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 1. La anilina (1-01), que se compra o se prepara mediante métodos conocidos por un experto en la materia, se convierte en la azida (1-02) usando nitrito de sodio y azida sódica en condiciones ácidas. La azida (1-02) reacciona con el fosforano (1-03) para producir el triazol (1-04). Después de la formación del enolato, la alquil cetona (1-05) se alquila con un éster apropiadamente sustituido ( $\text{R}^3\text{COOEt}$ ) para dar la 1,3-dicetona (1-05). La reacción de la dicetona (1-05) con un sulfato de alquil hidrazina en condiciones ácidas da exclusivamente (o, en algunos casos, principalmente) el regioisómero deseado del pirazol (1-06). El isómero minoritario se puede retirar por cromatografía en columna sobre gel de sílice si es necesario. El acoplamiento mediado por paladio entre el bromuro de arilo (1-06) con los derivados de éster o ácido aril borónico produce 1-07.

Pueden realizarse procesos químicos adicionales conocidos por un experto en la materia en la posición  $\text{R}^3$ , incluyendo reducciones, adiciones de Grignard, alquilaciones, fluoraciones, acilaciones, amidaciones y reacciones de formación de heterociclo para preparar compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando  $\text{R}^3$  contiene un éster (por ejemplo,  $\text{CF}_2\text{COOEt}$  o  $\text{COOEt}$ ) una funcionalización adicional puede ser realizada por un experto en la materia para fabricar amidas, así como, alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

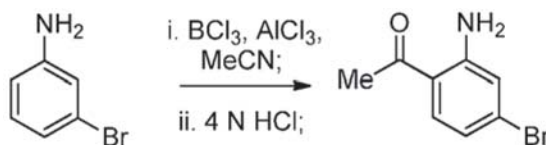
## Ejemplo 1

1,1-difluoro-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol



## Ejemplo 1a

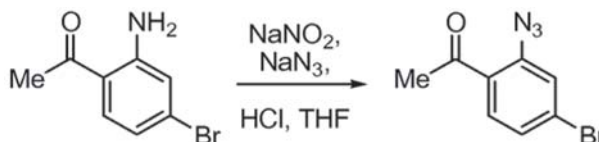
## Preparación de 1-(2-amino-4-bromofenil)etanona



5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, tricloruro de boro en DCM (32,0 ml, 32,0 mmol) se llevó a 0 °C, y se añadió 3-bromoanilina (5,00 g, 29,1 mmol) en MeCN (36,0 ml) gota a gota durante 20 min. Se añadió cloruro de aluminio (1,86 g, 14,0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió HCl (4 N, 20,0 ml) lentamente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta ta, la solución ácida se extrajo con DCM (25 ml). La capa acuosa se llevó a pH 8 con NaOH 6 N y se extrajo con DCM (25 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx durante 30 min para proporcionar el compuesto del título (2,90 g, 13,6 mmol, 47 % de rendimiento). EM (ESI) 214,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 6,34 (s a, 2 H) 2,55 (s, 3 H).

## Ejemplo 1b

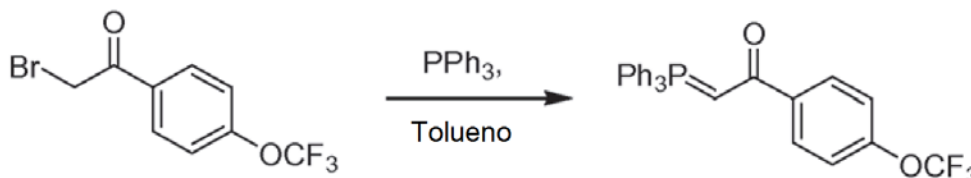
## 20 Preparación de 1-(2-azido-4-bromofenil)etanona



25 El Ejemplo 1a (180 mg, 0,84 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml) y 0,50 ml de HCl concentrado y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió nitrito sódico (70 mg, 1,0 mmol) disuelto en 0,50 ml de agua, gota a gota y se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadió azida sódica (160 mg, 2,5 mmol) disuelta en 0,50 ml de agua, gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (190 mg, 0,78 mmol, 92 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,61 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 2,63 (s, 3 H). IR 2348, 2112 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 1c

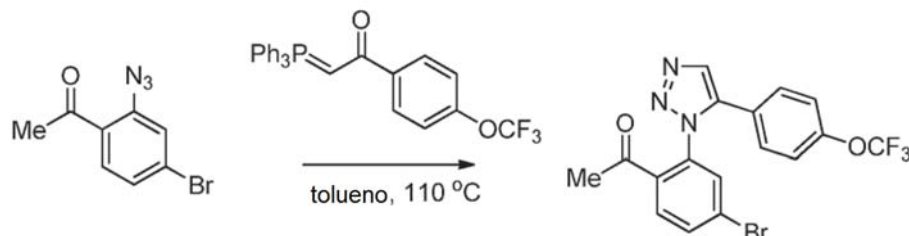
## 35 Preparación de fosforano



40 El Ejemplo 1b (3,00 g, 10,6 mmol) y trifetilfosfina (3,43 g, 13,1 mmol) en tolueno (106 ml) se calentaron a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tolueno. Los sólidos se trituran en THF y se filtraron. La torta de filtro sólida se trató con 50,0 ml de solución de NaOH 2 N, y se agitó a ta durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (4,00 g, 8,62 mmol, rendimiento del 81 %). EM (ESI) 465,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J = 12,65, 7,15 Hz, 6 H) 7,55 - 7,62 (m, 3 H) 7,44 - 7,53 (m, 6 H) 7,19 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 4,34 - 4,44 (m, 1 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,42 (s, 3 F).

## Ejemplo 1d

Preparación de 1-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanon

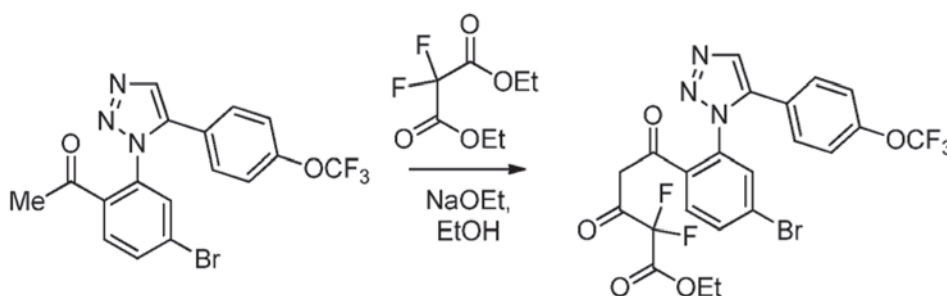


5

En un tubo cerrado herméticamente, El Ejemplo 1c (1,08 g, 2,33 mmol) y el Ejemplo 1b (700 mg, 2,33 mmol) se pusieron en tolueno (20 ml) y se calentaron a 110 °C durante 18 h. El disolvente se retiró de la reacción al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 65 % de EtOAc / Hx a lo largo de 25 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo rojizo, (928 mg, 1,96 mmol, 84 % de rendimiento). EM (ESI) 426,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,90 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,53 (s, 3 F).

## Ejemplo 1e

Preparación de 5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-3,5-dioxopentanoato de etilo

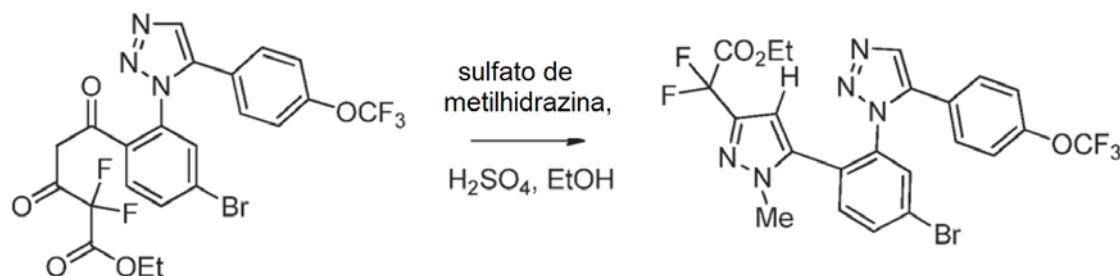


20

En un matraz de fondo redondo de 25 ml seco en una atmósfera de Ar, NaOEt (9,71 ml, 26,0 mmol) en EtOH (21 % en peso) y dietil-2,2-difluoromalonato (2,55 g, 13,0 mmol) se agitaron a ta durante 10 min. Se añadió una solución de Ejemplo 1d (554 mg, 1,30 mmol) en EtOH (6,00 ml) gota a gota y la reacción se agitó a ta a lo largo de 18 h. El EtOH se retiró al vacío y el aceite en bruto se disolvió en HCl 1 M (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en bruto (749 mg, 1,30 mmol). EM (ESI) 576,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1f

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo



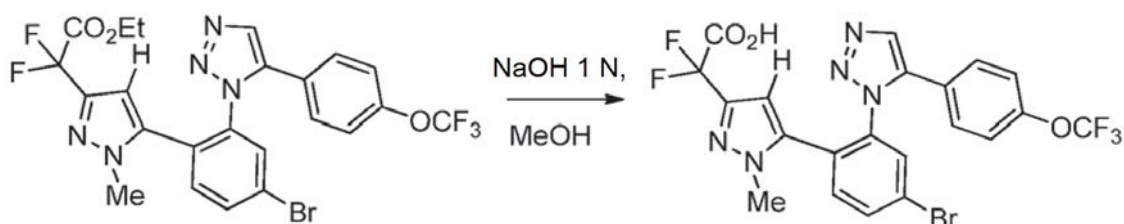
35

El Ejemplo 1e (749 mg, 1,30 mmol) se puso en EtOH (1,00 ml) y a este se añadió sulfato de metilhidrazina (206 mg, 1,43 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,500 ml, 9,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), y

los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 12 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx a lo largo de 16 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja, (494 mg, 0,842 mmol, 65 % de rendimiento). EM (ESI) 586,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,09 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,23 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 5,55 (s, 1 H) 4,39 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 1,38 (t, J = 7,15 Hz, 3 H).

Ejemplo 1 g

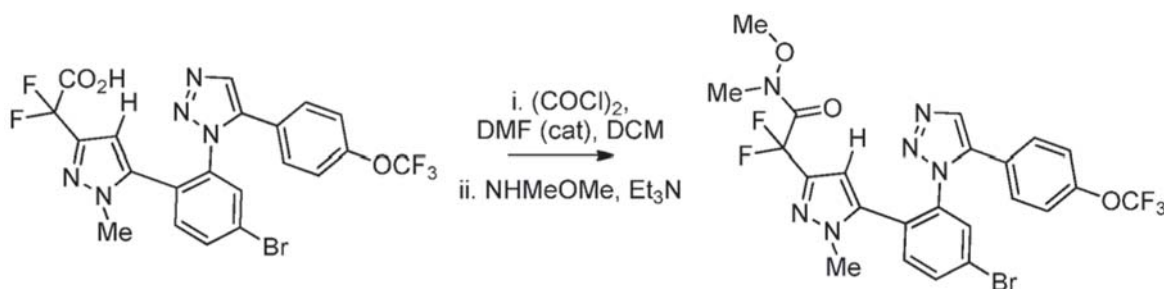
Preparación de ácido 2-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético



El Ejemplo 1f (84,8 mg, 0,145 mmol) se puso en MeOH (1,00 ml) y a este se añadió NaOH 1 M (0,723 ml, 0,723 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y EtOAc (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 N, y después se extrajo con EtOAc (10 ml x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (75,9 mg, 0,136 mmol, 94 % de rendimiento). EM (ESI) 558,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,10 (s, 1 H) 7,84 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 5,62 (s, 1 H) 3,10 (s, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,51 (s, 3 F) -100,16 (s, 2 F).

Ejemplo 1h

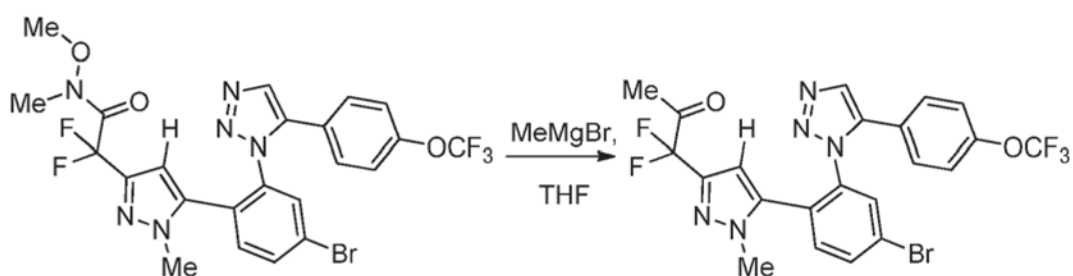
Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metoxi-N-metilacetamida



El Ejemplo 1 g (97,8 mg, 0,175 mmol) se puso en DCM (3,00 ml), y se añadió DMF (1,36 µl, 0,0180 mmol). Se añadió cloruro de oxalilo (0,109 ml, 0,219 mmol) en DCM gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (20,5 mg, 0,210 mmol) en una porción seguido de Et<sub>3</sub>N (0,0980 ml, 0,701 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 4 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx a lo largo de 16 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (105 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 100 %). EM (ESI) 601,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1i

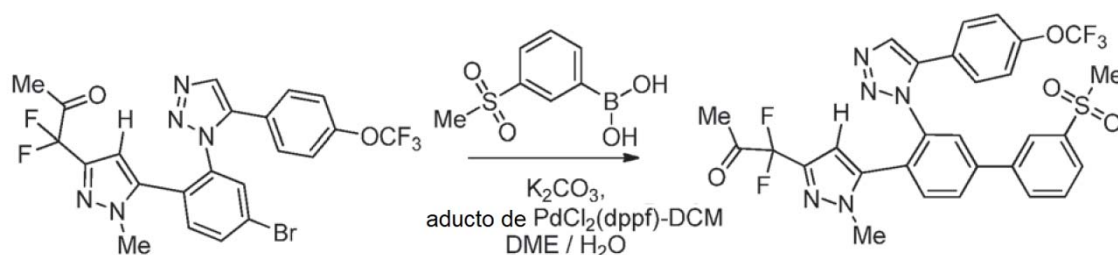
Preparación de 1-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoropropan-2-ona



El Ejemplo 1h (137 mg, 0,227 mmol) se puso en THF (2,00 ml) y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió bromuro de metilmagnesio (325  $\mu\text{l}$ , 0,455 mmol, 1,4 M en tolueno / THF) gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (107 mg, 0,193 mmol, 85 % de rendimiento). EM (ESI) 556,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,09 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H) 6,87 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H) 5,54 (s, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H).

## Ejemplo 1j

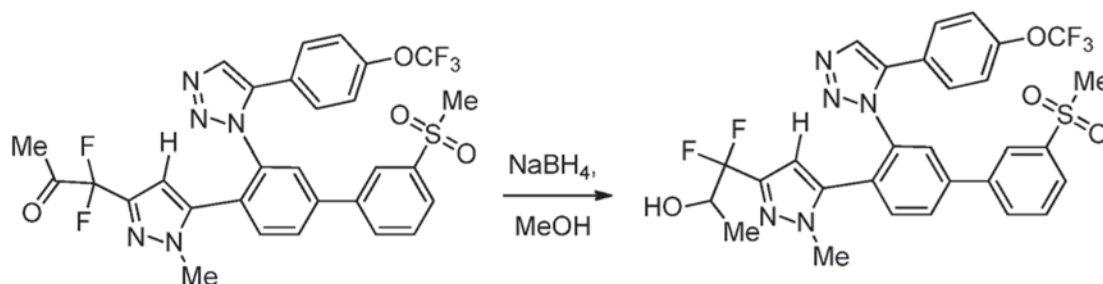
Preparación de 1,1-difluoro-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ona



En un vial de microondas cónico con dimensiones 0,5 - 2 ml, el Ejemplo 1i (54 mg, 0,10 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico (39 mg, 0,19 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (40 mg, 0,29 mmol) y producto de adición de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$  (8,0 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) se pusieron en DME (1,0 ml) y agua (0,10 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  de 4 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx a lo largo de 15 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente, (59 mg, 0,090 mmol, 98 % de rendimiento). EM (ESI) 632,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 1

Preparación de 1,1-difluoro-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol

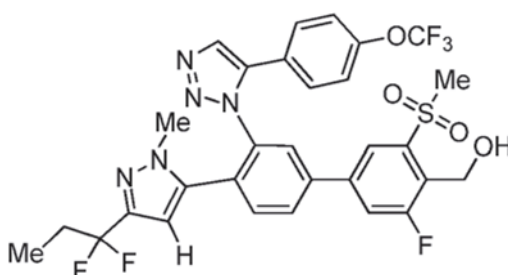


El Ejemplo 1j (30 mg, 0,048 mmol) se puso en MeOH (1,0 ml) y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2,7 mg, 0,071 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó a pH 1 con HCl concentrado, y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl

ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna AXIA C18, 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 10 % de MeOH - 90 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90 % de MeOH - 10 % de H<sub>2</sub>O - 0,1 % de TFA; Gradiente: 40-100 % de B durante 10 min, después una parada de 4 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se filtraron sobre una frita de resina de NaHCO<sub>3</sub> (StratoSpheres™ SPE, 0,36 mmol) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (8,5 mg, 0,013 mmol, 28 % de rendimiento). EM (ESI) 634,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,32 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 7,14 Hz, 1 H) 8,05 (t, J = 9,34 Hz, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,14 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 5,58 (s, 1 H) 4,21 - 4,32 (m, 1 H) 3,14 - 3,17 (m, 6 H) 1,33 (d, J = 6,60 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,67 (s, 3 F) -101,98 (d, 1 F) -110,29 (d, 1 F).

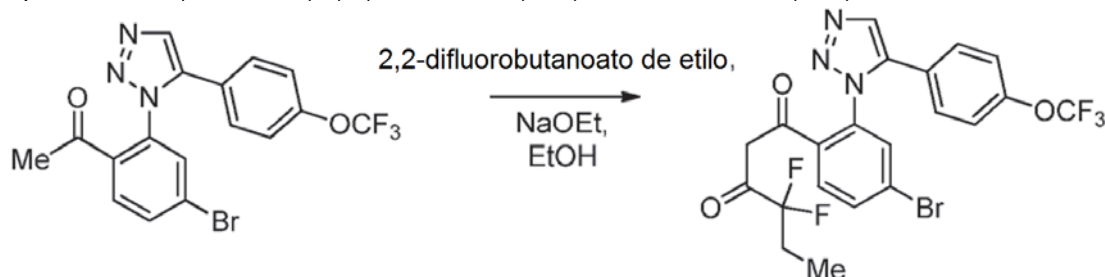
## Ejemplo 2

15 (4'-(3-(1,1-difluoropropil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol



## 20 Ejemplo 2a

Preparación de 1-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4,4-difluorohexano-1,3-diona

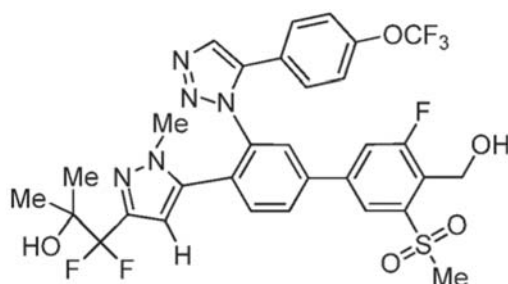


25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml seco en una atmósfera de Ar, NaOEt (3,33 ml, 9,24 mmol) en EtOH (21 % en peso) y 2,2-difluorobutanoato de etilo (352 mg, 2,31 mmol) se agitaron a ta durante 10 min. Se añadió una solución de Ejemplo 1e (197 mg, 0,462 mmol) en EtOH (2,00 ml) gota a gota y la reacción se agitó a ta a lo largo de 18 h. El EtOH se retiró al vacío y el aceite en bruto se disolvió en HCl 1 M (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo en bruto (246 mg, 0,462 mmol). EM (ESI) 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35 El Ejemplo 2 se preparó a partir del Ejemplo 2a usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1f y el Ejemplo 1j. EM (ESI) 666,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,27 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 9,90 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 6,87 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 5,51 (s, 1 H) 5,13 (d, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 2,99 (t, J = 6,87 Hz, 1 H) 2,18 (td, J = 16,22, 7,70 Hz, 2 H) 1,02 (t, J = 7,42 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,65 (s, 3 F) -94,42 (s, 2 F) -112,47 (s, 1 F).

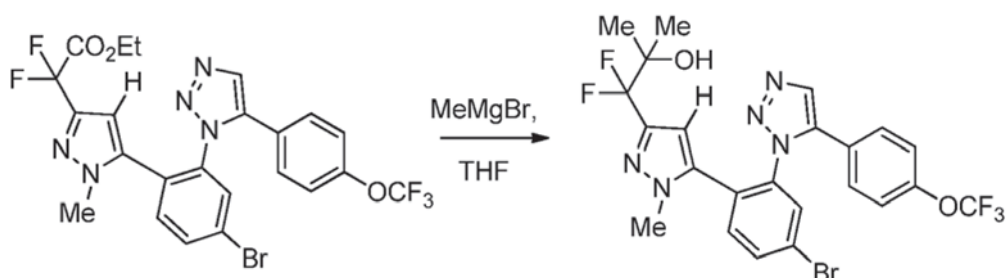
## 40 Ejemplo 3

1,1-difluoro-1-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol



Ejemplo 3a

5 *Preparación de 1-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol*

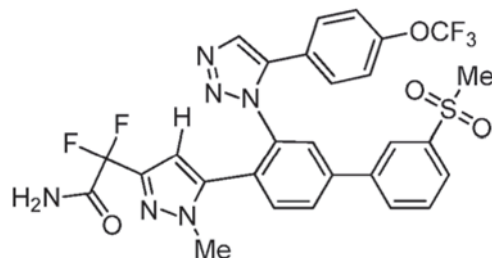


10 El Ejemplo 1f (108 mg, 0,184 mmol) se puso en THF (2,00 ml) y se enfrió hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió bromuro de metilmagnesio (461  $\mu\text{l}$ , 0,645 mmol) en THF gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (105 mg, 0,184 mmol, 100 % de rendimiento). EM (ESI) 572,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,08 (s, 1 H) 7,81 (dd,  $J = 8,25, 2,20$  Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,24 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H) 6,90 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H) 5,54 (s, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 1,31 (s, 6 H).

15 El Ejemplo 3 se preparó a partir del Ejemplo 3a y el Intermedio 1 usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1j. EM (ESI) 696,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,27 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 7,71 - 7,84 (m, 2 H) 7,51 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H) 6,91 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H) 5,59 (s, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H) 1,31 (s, 6 H). RMN de  $^{19}\text{F}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm -57,6 (s, 3 H) -106,5 (s, 2 H) -112,4 (s, 1 H).

Ejemplo 4

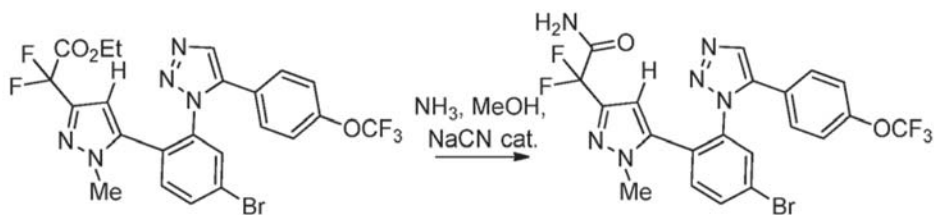
25 *2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida*



Ejemplo 4a

30 *Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida*



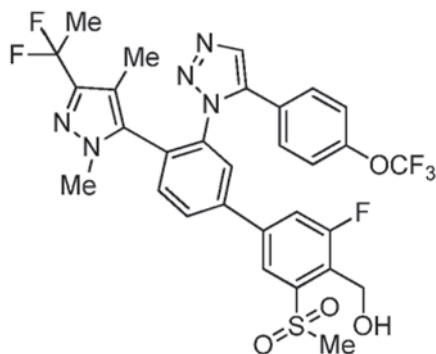


En un tubo cerrado herméticamente, el Ejemplo 1f (100 mg, 0,171 mmol) se puso en amoniaco (609  $\mu$ l, 4,26 mmol) en MeOH y se añadió NaCN (0,836 mg, 0,0170 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se puso con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (95,0 mg, 0,171 mmol, 100 % de rendimiento). EM (ESI) 557,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,10 (s, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,25, 2,20 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 6,88 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 3,10 (s, 3 H).

El Ejemplo 4 se preparó a partir del Ejemplo 4a y ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1j. EM (ESI) 632,94 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8,41 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 1,98 Hz, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 1 H) 8,13 (dd, *J* = 8,14, 1,98 Hz, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 7,89 (s, 2 H) 7,83 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,14 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H) 7,05 - 7,09 (m, 2 H) 5,58 (s, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H).

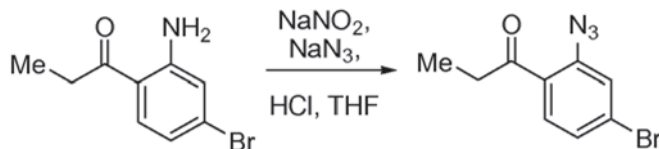
#### Ejemplo 5

((4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-3'-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol



#### Ejemplo 5a

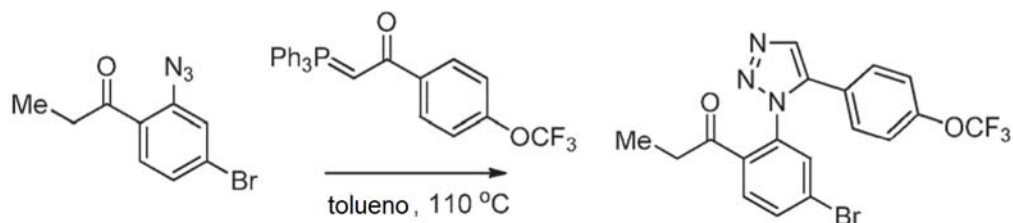
Preparación de 1-(2-azido-4-bromofenil)etanona



1-(2-amino-4-bromofenil)propan-1-ona (1,00 g, 4,38 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y 4,0 ml de HCl concentrado y entonces se enfrió hasta 0 °C. Se añadió nitrito sódico (0,605 g, 8,77 mmol) disuelto en 2,0 ml de agua, gota a gota y se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadió azida sódica (0,855 g, 13,2 mmol) disuelta en 2,0 ml de agua, gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 12 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx a lo largo de 15 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,08 g, 4,26 mmol, 97 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,54 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 2,98 (c, *J* = 7,15 Hz, 2 H) 1,18 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H). El compuesto no se ionizó para EM.

## Ejemplo 5b

Preparación de 11-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propan-1-ona



5

En un tubo cerrado herméticamente, El Ejemplo 1c (0,914 g, 1,97 mmol) y el Ejemplo 5a (500 mg, 1,97 mmol) se pusieron en tolueno (18,0 ml) y se calentaron a 110 °C durante 18 h. El disolvente se retiró de la reacción al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 50 % de EtOAc / Hx a lo largo de 25 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, (546 mg, 1,19 mmol, rendimiento del 61 %). EM (ESI) 442,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,88 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 2 H) 7,18 - 7,22 (m, 2 H) 2,52 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 0,98 (t, J = 7,15 Hz, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,6 (s, 3 F).

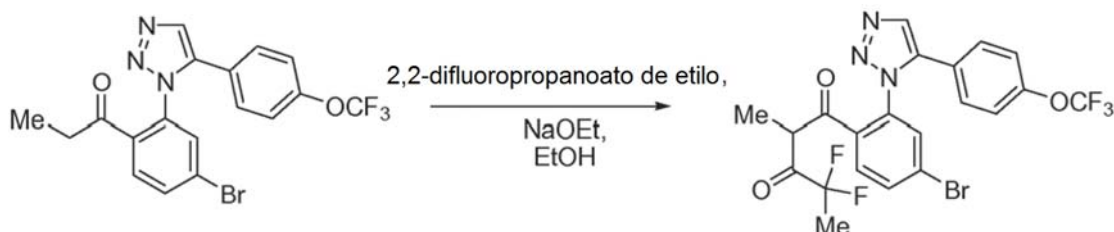
10

15

## Ejemplo 5c

Preparación de 1-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4,4-difluoro-2-metilpentano-1,3-diona

20



25

30

En un matraz de fondo redondo de 25 ml seco en una atmósfera de Ar, NaOEt (3,21 ml, 8,93 mmol) en EtOH (21 % en peso) y 2,2-difluoropropanoato de etilo (616 mg, 4,46 mmol) se agitaron a ta durante 10 min. Se añadió una solución de Ejemplo 5b (393 mg, 0,893 mmol) en EtOH (2,0 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta a lo largo de 18 h. La reacción se controló por LCMS y se halló que tenía una conversión en producto de un 40 %. Se añadieron otra porción de NaOEt (3,21 ml, 8,93 mmol) en EtOH (21 % en peso) y 2,2-difluoropropanoato de etilo (616 mg, 4,46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de 3 días. El EtOH se retiró al vacío y el aceite en bruto se disolvió en HCl 1 M (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 12 g usando un gradiente de fase móvil de 0 % a 100 % de EtOAc / Hx durante 20 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (215 mg, 0,403 mmol, 45 % de rendimiento). EM (ESI) 532,1 [M+H]<sup>+</sup>.

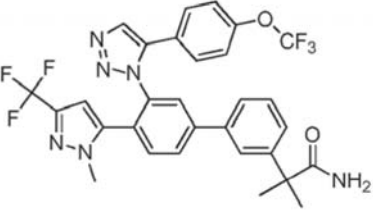
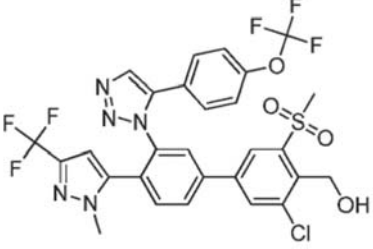
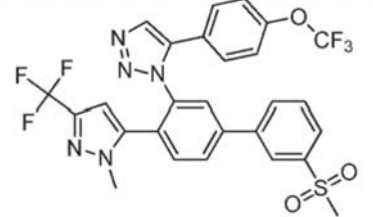
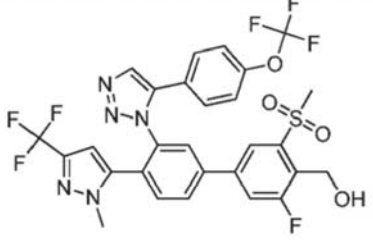
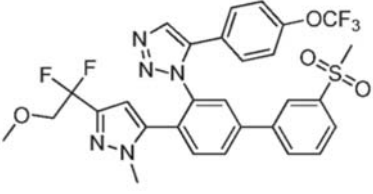
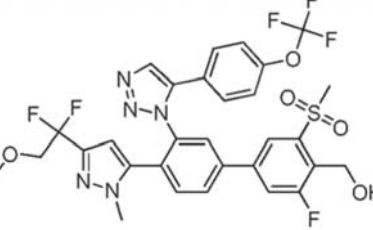
35

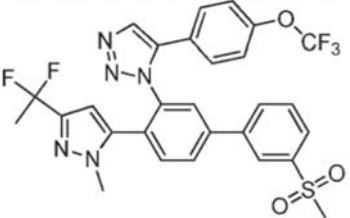
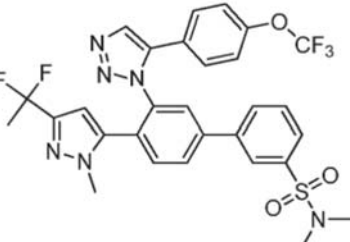
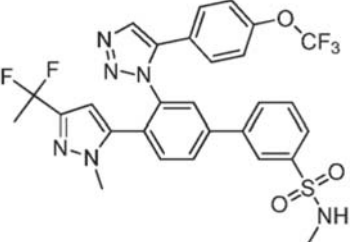
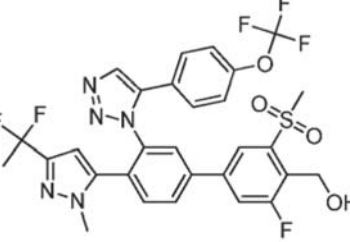
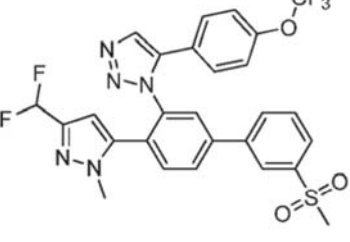
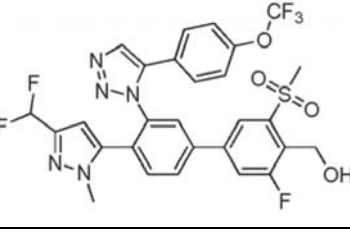
El Ejemplo 5 se preparó a partir del Ejemplo 5c usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1f y el Ejemplo 1j. EM (ESI) 666,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,28 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 9,90 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,43 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 1,97 (t, J = 18,42 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H). RMN <sup>19</sup>F (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -57,63 (s, 3 F) -84,98 (c, 2 F) -112,48 (s, 1 F).

40

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la descrita en los procedimientos experimentales previos:

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
6		1,1-difluoro-1-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 682 [M+H] <sup>+</sup>
7		1,1-difluoro-2-metil-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 648 [M+H] <sup>+</sup>
8		2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida	EM (ESI) 681 [M+H] <sup>+</sup>
9		1-(4-(3-(1,1-difluoropropil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 618 [M+H] <sup>+</sup>
10		1-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 618 [M+H] <sup>+</sup>
11		(4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-(metilsulfonil)-3'-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 648 [M+H] <sup>+</sup>

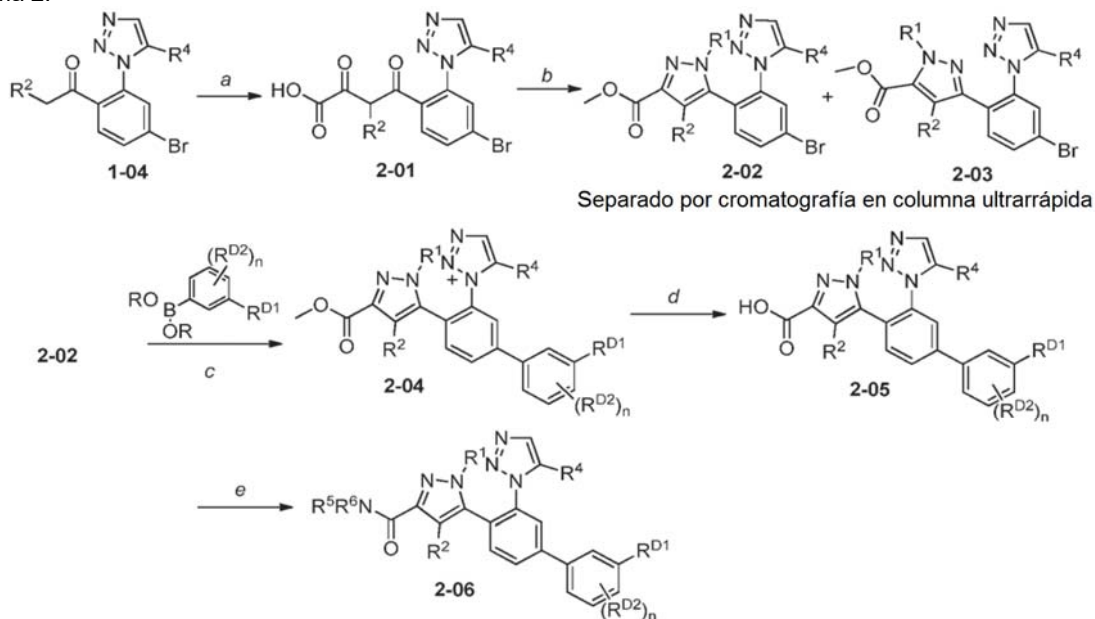
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
12		2-metil-2-{4'-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)bifenil-3-il} propanamida	EM (ESI) 615 [M+H] <sup>+</sup>
13		[3-cloro-5-(metilsulfonyl)-4'-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol	EM (ESI) 672 [M+H] <sup>+</sup>
14		1-{3'-(metilsulfonyl)-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bifenil-3-il}-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 608 [M+H] <sup>+</sup>
15		(3-fluoro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-(trifluorometoxi)fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	
16		1-[4-{3-[1,1-difluoro-2-(metiloxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-5-il}-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 634, 1 [M+H] <sup>+</sup> .
17		[4'-(3-[1,1-difluoro-2-(metiloxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol	EM (ESI) 682, 1 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
18		1-{4-[3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 604,1 [M+H] <sup>+</sup> .
19		4'-[3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-sulfonamida	EM (ESI) 633,2 [M+H] <sup>+</sup> .
20		4'-[3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-N-metil-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-sulfonamida	EM (ESI) 619,1 [M+H] <sup>+</sup> .
21		{4'-[3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il}metanol	EM (ESI) 652,1 [M+H] <sup>+</sup> .
22		1-{4-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 590,1 [M+H] <sup>+</sup> .
23		{4'-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il}metanol	EM (ESI) 638,1 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
24		2-(5-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	EM (ESI) 569,9 [M+H] <sup>+</sup> .
25		2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 620,1 [M+H] <sup>+</sup> .
26		2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 668,0 [M+H] <sup>+</sup> .
27		2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida	EM (ESI) 753,2 [M+H] <sup>+</sup> .
28		2,2-difluoro-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida	EM (ESI) 705,2 [M+H] <sup>+</sup> .
29		2-((2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)etanol	EM (ESI) 663,1 [M+H] <sup>+</sup> .
30		2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetoniitrilo	EM (ESI) 614,9 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
31		1-(5-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol	EM (ESI) 598 [M+H] <sup>+</sup> .
32		2-(5-(3-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	
33		1-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol	
34		1-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol	
35		2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	
36		2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	

Esquema 2.

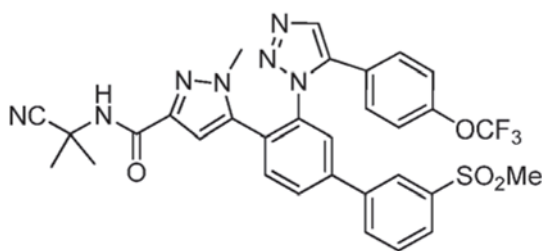


(a) 25 % de NaOMe en MeOH, oxalato de dimetilo, MeOH, 45 °C; (b) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 90 °C; (c) PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, H<sub>2</sub>O, reflujo; (d) NaOH<sub>(ac.)</sub> 2,0 M, MeOH, 45 °C; (e) R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH, EDCI, HOBT, DCM, ta.

En general, los compuestos de pirazol de fórmula 2-06 se pueden preparar mediante la siguiente metodología en el Esquema 2. La alquil cetona (1-04) se puede calentar con metóxido de sodio y oxalato de dimetilo para dar el dicetoéster (2-01). La reacción de la dicetona (2-01) con metil hidrazina da una mayoría del isómero de pirazol deseado (2-02) y un isómero de pirazol minoritario (2-03), y los isómeros se pueden separar por cromatografía en columna si es necesario. Un acoplamiento mediado por paladio con 2-02 y un ácido borónico o boronato apropiado da 2-04, que se hidroliza para dar el ácido 2-05. El acoplamiento de 2-05 con una amina apropiada proporciona compuestos de fórmula 2-06.

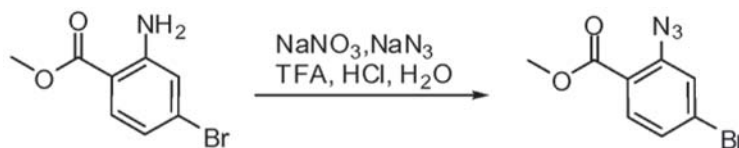
## Ejemplo 37

*N*-(1-ciano-1-metiletil)-1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida



## Ejemplo 37a

Preparación de 2-azido-4-bromobenzoato de metilo



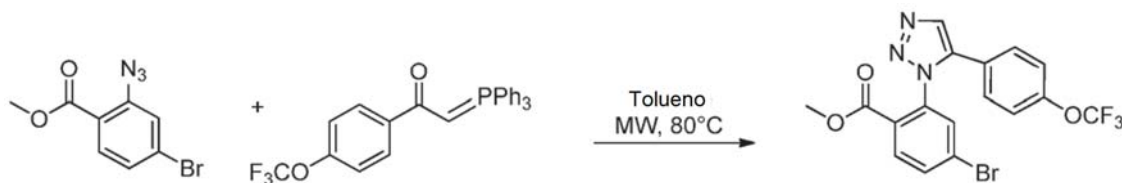
2-amino-4-bromobenzoato de metilo (15 g, 65 mmol) en ácido trifluoroacético (75 ml) y HCl concentrado (15 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. A este se añadió nitrito de sodio (9,0 g, 130 mmol) en agua (15 ml) mediante un embudo de adición a lo largo de 15 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Entonces se añadió azida sódica (13 g, 196 mmol) lentamente en porciones. La reacción se agitó a 0 °C a ta durante 1,5 h. Los disolventes se retiraron y se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado tres veces y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por



cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 20 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (16 g, 61 mmol, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 37b

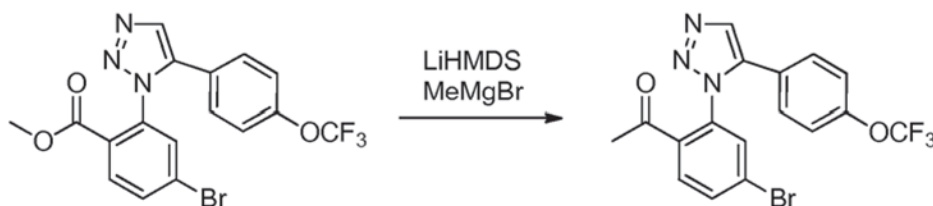
*Preparación de 4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato de metilo*



10 El Ejemplo 37a (16 g, 62 mmol) y el Ejemplo 1c (29 g, 62 mmol) en tolueno anhidro (100 ml). La mezcla se calentó a 80 °C mediante microondas durante 1 hora. El disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 20 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (26 g, 59 mmol 95 %). EM (ESI) 442, 444 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 3,62 (s, 3H).

## Ejemplo 37c

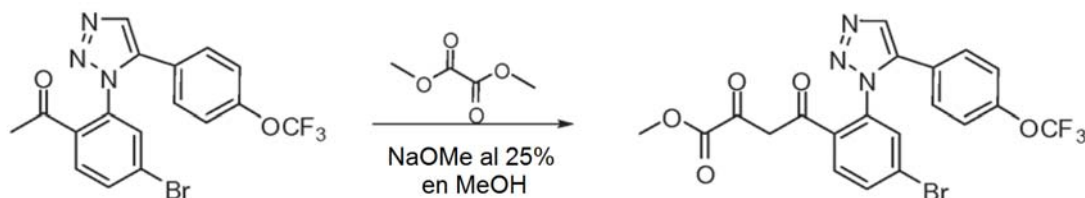
20 *Preparación de 1-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanon*



25 El Ejemplo 37b (13 g, 28 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a -78 °C. A esto se añadió una solución de litio bis(trimetilsilil)amida (140 ml de solución 1,0 M en THF, 140 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de la adición, se añadió bromuro de metil magnesio (28 ml de solución 3,0 M en éter, 85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C a 0 °C a lo largo de 4 h y entonces se inactivó con una solución de HCl<sub>(ac)</sub> 3,0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró. El material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 30 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (10 g, 24 mmol, 86 %). EM (ESI) 426, 428 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

## Ejemplo 37d

35 *Preparación de 4-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo*



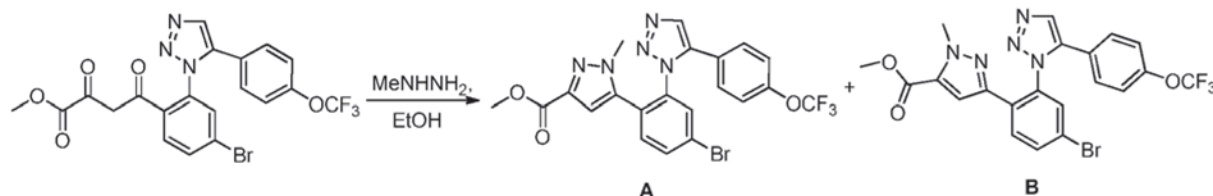
40 El Ejemplo 37c (10 g, 24 mmol) y oxalato de dimetilo (3,1 g, 26 mmol) se sonicó en MeOH (200 ml). A esta mezcla se añadió NaOMe al 25 % en MeOH (25 ml) mediante una jeringa durante 10 min y se calentó a 45 °C durante 16 h. La solución se acidificó a pH 3 con una solución de HCl<sub>(ac)</sub> 3,0 M y el MeOH se retiró a vacío. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 100 % de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (6,7 g, 13 mmol, 55 %). EM (ESI) 512 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

45

$\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm 13,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,17 (s, 4H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (d,  $J = 5,2$  Hz, 3H).

## Ejemplo 37e

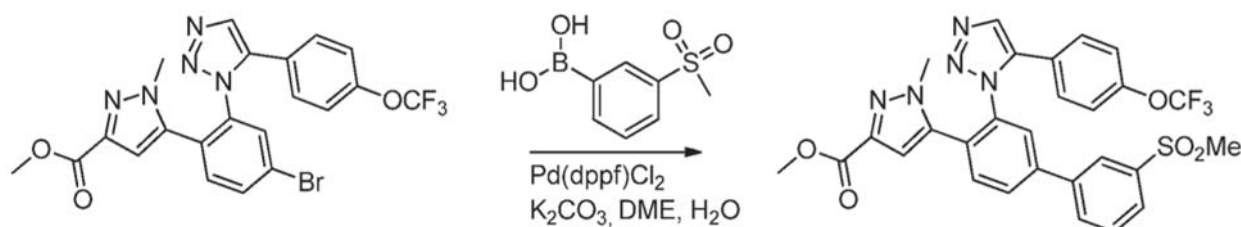
5 Preparación de 5-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



10 El ejemplo 37d (6,7 g, 13 mmol) y metil hidrazina (0,77 ml, 15 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo a 90 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron y el material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 35 % de EtOAc / Hx para separar los dos isómeros. Entonces se volvió a purificar por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 40 % de EtOAc / Hx para proporcionar el isómero A, el compuesto del título (2,4 g, 4,7 mmol, 36 %). EM (ESI) 522, 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,75 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). El otro isómero B se volvió a purificar por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 20 % de EtOAc / Hx para proporcionar 3-(4-bromo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,82 g, 1,6 mmol, 12 %). EM (ESI) 522, 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,87 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,01 (s,  $J = 4,2$  Hz, 3H), 3,82 (s, 3H).

## Ejemplo 37f

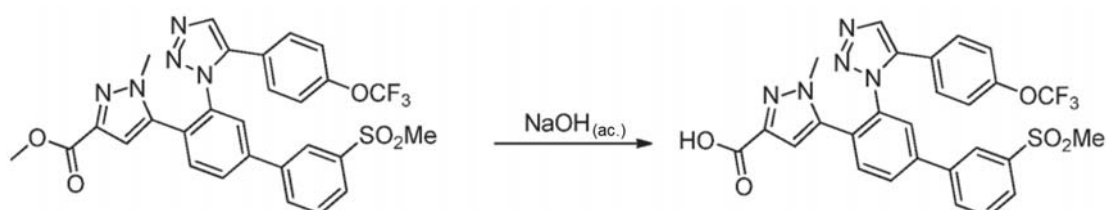
25 Preparación de 1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)fenil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



30 El Ejemplo 37e (1,7 g, 3,3 mmol), ácido 3-metilsulfonilfenil borónico (0,75 g, 3,7 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,19 g, 0,33 mmol) se pusieron en DME (10 ml). Se añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac})$  3,5 M (3,0 ml, 1,4 g, 11 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a ta. Se añadió carbón vegetal y la mezcla se agitó a ta, se filtró a través de una capa de Celite y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se retiró. El material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando un gradiente de disolvente de 100 % de DCM a 35 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (0,96 g, 1,6 mmol, 51 %). EM (ESI) 598  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,31 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,93 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

## Ejemplo 37 g

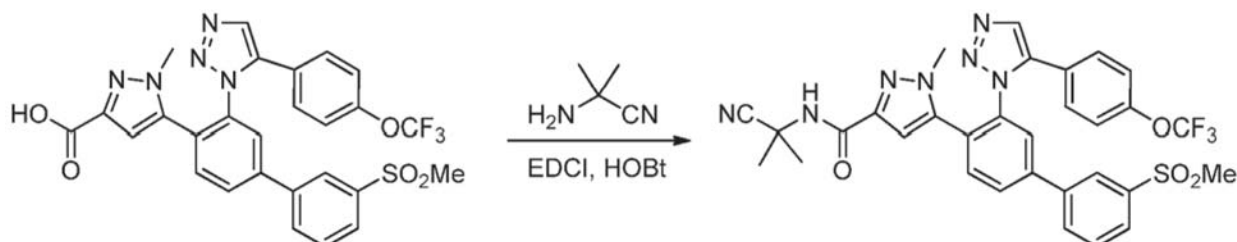
45 Preparación de ácido 1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)fenil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



Al Ejemplo 37f (960 mg, 1,6 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una solución de NaOH<sub>(ac)</sub> 2,0 M (3,0 ml) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 4 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se acidificó con una solución de HCl<sub>(ac)</sub> 3,0 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 1,5 mmol, 93 %). EM (ESI) 584 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo 37

10 Preparación de *N*-(1-ciano-1-metiletil)-1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

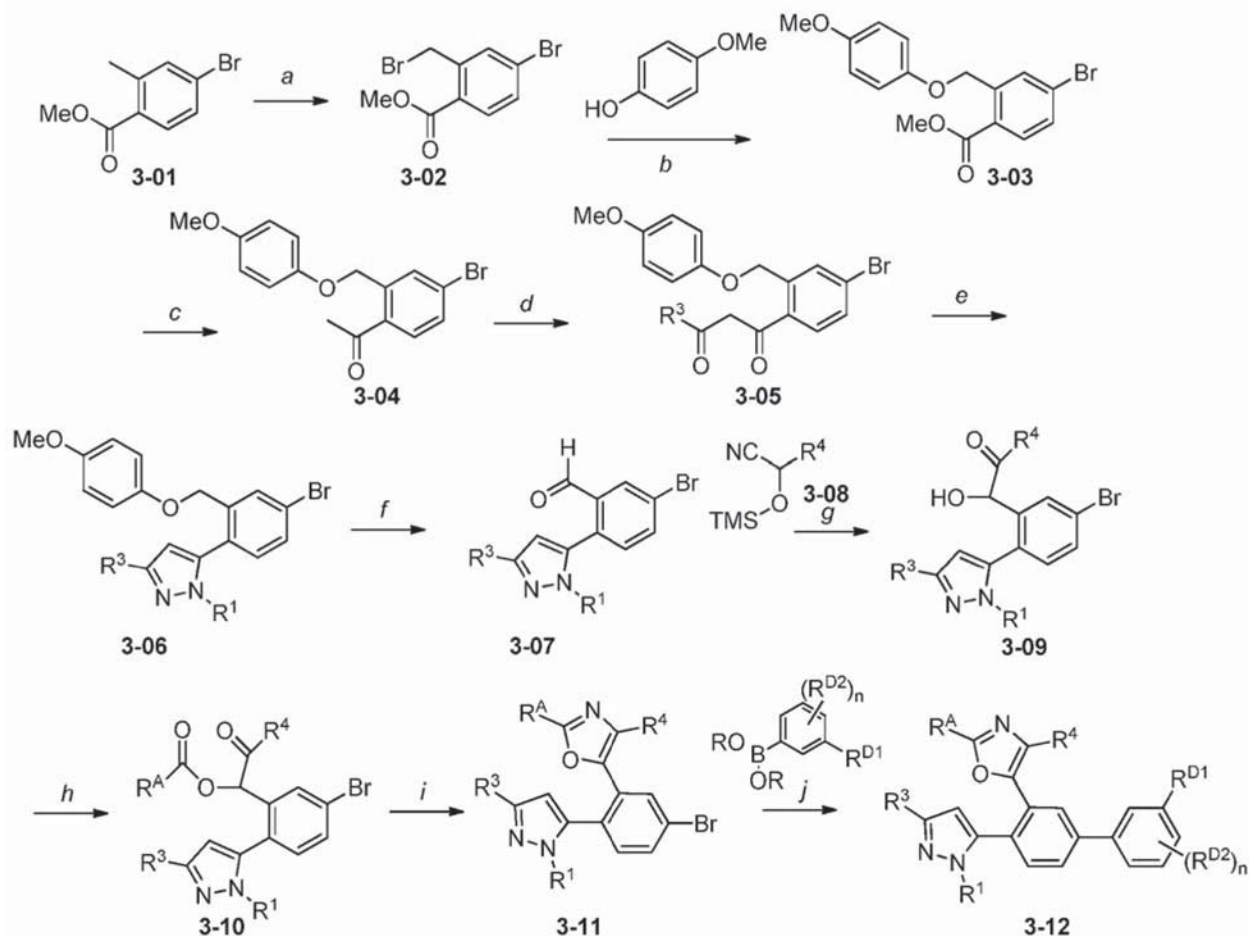


15 A un vial se añadió el Ejemplo 37 g (340 mg, 0,58 mmol), EDCI (170 mg, 0,87 mmol), hidrato de HOBT (120 mg, 0,87 mmol) y DCM (2,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió 2-amino-2-metil propionitrilo (98 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El siguiente día, la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de disolvente de 100 % de Hx a 75 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 25 mmol, 43 %). EM (ESI) 650 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 2H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 12,7, 4,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 1,81 (s, 6H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la descrita en los procedimientos experimentales previos:

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
38		N,N,1-trimetil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 611 [M+H] <sup>+</sup>
39		1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 665 [M+H] <sup>+</sup>
40		N-(1,1-dimetiletil)-1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 639 [M+H] <sup>+</sup>

Esquema 3.



- 5 (a) NBS, AIBN,  $\text{CCl}_4$ ; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF; (c) LHMDS, MeMgBr, éter dietílico, THF; (d) LHMDS,  $\text{R}^3\text{COOEt}$ , THF; (e) i.  $\text{R}^1\text{NHNH}_2$ , MeOH; ii. pTSA cat., tolueno; (f) i. CAN, MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ , ii. Dess-Martin, DCE; (g) LDA, THF; (h)  $(\text{R}^A\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , o  $\text{R}^A\text{COCl}$  (i)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , AcOH; (j)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DMF,  $\text{H}_2\text{O}$

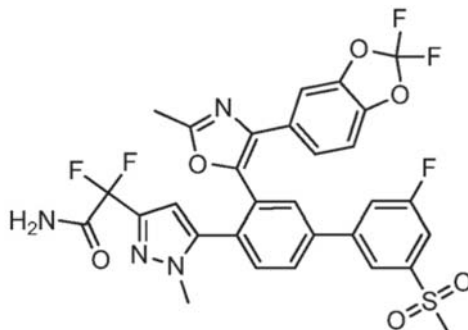
Compuestos específicos en la invención contienen un oxazol según se representa por la estructura general 3-12. En general, los compuestos de oxazol de fórmula 3-12 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 3. El 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3-01) se convierte en el bromuro bencílico (3-02) por reacción con NBS y AIBN en  $\text{CCl}_4$ . El bromuro bencílico (3-02) es desplazado por 4-metoxifenol en condiciones básicas para producir el compuesto de biaril éter, (3-03). El bromuro bencílico (3-02) se transforma en el metil cetona (3-04) por reacción con LHMDS y MeMgBr. Otra funcionalidad alquilo se puede incorporar en esta posición mediante la introducción de un reactivo de Grignard apropiado tal como EtMgBr. La cetona (3-04) se hace reaccionar con un éster sustituido ( $\text{R}^3\text{COOR}$ ) para proporcionar la dicetona (3-05). La dicetona experimenta ciclación con una hidrazina para formar el pirazol (3-06). El grupo protector de alcohol se retira tras el tratamiento con CAN, y el alcohol resultante se oxida para dar el aldehído (3-07) con peryodinato de Dess-Martin. El aldehído (3-07) se hace reaccionar con el aril-2-(trimetilsililo)acetronitrilo sustituido (3-08) después de la desprotonación con LDA para proporcionar la  $\alpha$ -hidroxicetona (3-09). El fenil-2-(trimetilsililo)acetronitrilo sustituido (3-08) se puede preparar haciendo reaccionar un aldehído apropiado con cianuro de trimetilsililo en presencia de yoduro de cinc catalítico. La acilación de 3-09 con un anhídrido o cloruro de acilo apropiado en presencia de trietilamina proporciona el éster (3-10). Se logra entonces la ciclación de 3-10 con acetato amónico en ácido acético para proporcionar el oxazol (3-11). Los compuestos finales representados por la estructura 3-12 se obtienen entonces sometiendo 3-11 a una reacción de acoplamiento mediado por paladio con el boronato de fenilo apropiado, y se da un conjunto a modo de ejemplo de condiciones en el Esquema 3.

Pueden realizarse procesos químicos adicionales conocidos por un experto en la materia en la posición  $\text{R}^3$ , incluyendo reducciones, adiciones de Grignard, alquilaciones, fluoraciones, acilaciones, amidaciones y reacciones de formación de heterociclo para preparar compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando  $\text{R}^3$  contiene un éster (por ejemplo,  $\text{CF}_2\text{COOEt}$  o  $\text{COOEt}$ ) una funcionalización adicional puede ser realizada por un experto en la materia para fabricar amidas así como alcoholes primarios, secundarios y terciarios. Varios ejemplos de estas transformaciones se describen en los Ejemplos a continuación.

## Ejemplo 45

2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida

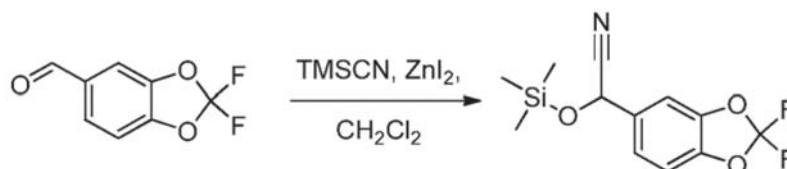
5



## Ejemplo 45a

Preparación de 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(trimetilsililo)acetonitrilo

10



2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (1,0 g, 5,4 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se enfrió a 10 - 15 °C, y entonces se añadió  $ZnI_2$  (0,051 g, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 min. Se añadió TMSCN (0,64 g, 6,5 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl ac. (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo apagado, (2,3 g, 8,1 mmol, rendimiento del 75 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 7,25 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz), 7,20 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,10 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 5,46 (s, 1H), 0,26 (s, 9H).

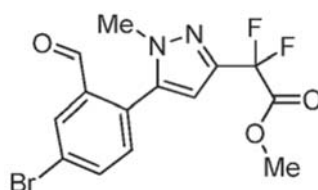
15

20

## Ejemplo 45b

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-formilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo

25



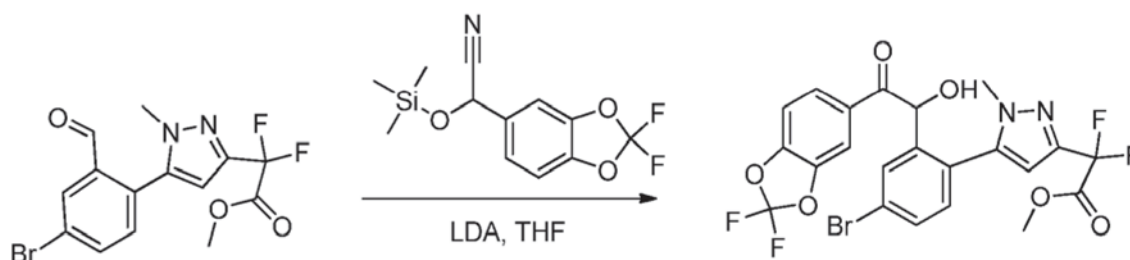
El Ejemplo 45b se preparó a partir del Ejemplo 53c y 2,2-difluoromalonato de dimetilo usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 54a-b, y el Ejemplo 53f. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,30 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,60 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

30

## Ejemplo 45c

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioxol-5-il)-1-hidroxi-2-oxoetil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo

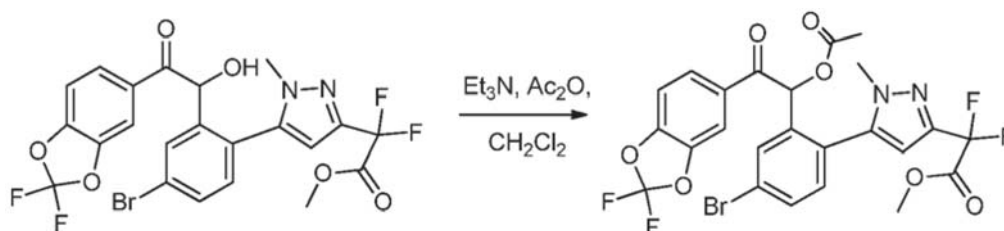
35



Una solución de Ejemplo 45a (2,3 g, 8,1 mmol) en THF anhidro (25 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y entonces se añadió diisopropilamida de litio (0,86 g, 8,1 mmol) gota a gota a lo largo de 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, entonces se añadió una solución de Ejemplo 45b (3,2 g, 8,5 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5- 10 min y entonces se dejó calentar a ta a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturada, y entonces la mayor parte del THF se retiró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) a la pasta en bruto y la solución se llevó a pH 6-7, después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl ac. (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (4,5 g, 8,1 mmol). EM (ESI) 559,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 45d

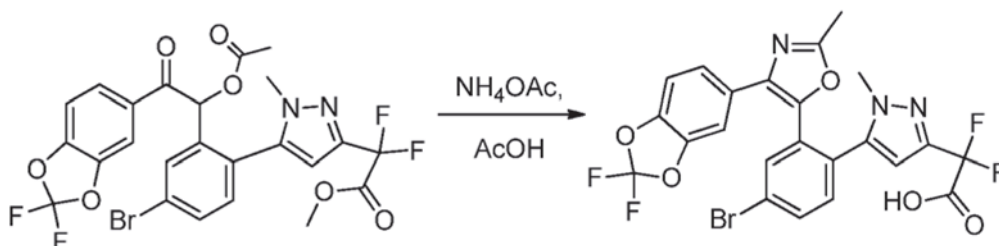
Preparación de 2-(5-(2-(1-acetoxi-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxoetil)-4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo



Se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,1 g, 11 mmol) a una solución enfriada ( $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) del Ejemplo 45c (4,5 g, 8,1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 g, 20 mmol) en DCM (35 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (5,0 g, 8,3 mmol). EM (ESI) 601,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 45e

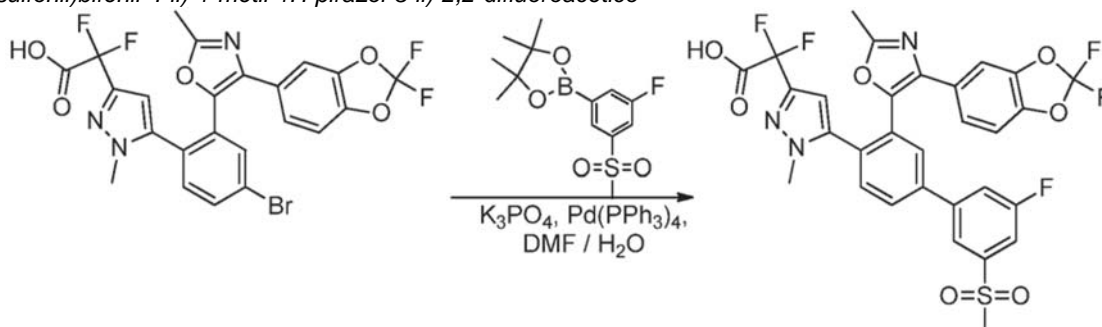
Preparación de ácido 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético



Se añadió acetato de amonio (0,30 g, 3,8 mmol) a una solución de Ejemplo 45d (5,0 g, 8,3 mmol) en AcOH glacial (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a  $115\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. Después de enfriarse hasta ta, los disolventes se retiraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 10 % de MeOH en cloroformo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, (6,0 g, 7,1 mmol, 85 % de rendimiento en 3 etapas). EM (ESI) 568,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 45f

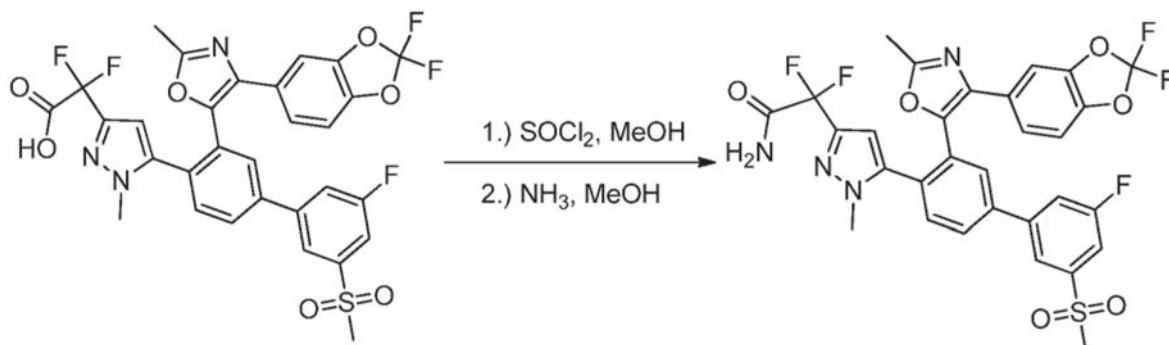
Preparación de ácido 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético



En un matraz de fondo redondo de dos bocas seco, El Ejemplo 45e (0,20 g, 0,35 mmol), 2-2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,11 g, 0,35 mmol) y  $K_3PO_4$  (0,075 g, 0,35 mmol) se pusieron en solución con DMF (5,0 ml) y agua (1,0 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5- 10 min antes de que se añadiera  $Pd(PPh_3)_4$  (0,41 g, 0,35 mmol), y entonces la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 X 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,20 g, 0,076 mmol, 21 % de rendimiento). EM (ESI) 661,8  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 45

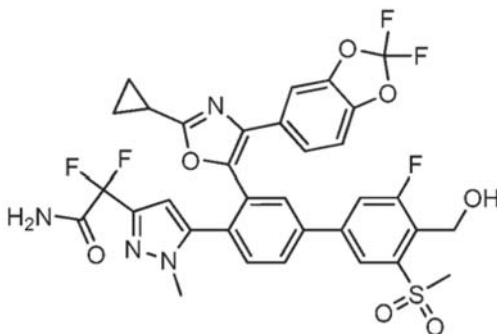
Preparación de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida



Se añadió dicloruro sulfuroso (0,020 g, 0,17 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0-10 °C) del Ejemplo 45f (0,10 g, 0,15 mmol) en MeOH (3,5 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 h a ta. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo en bruto (0,10 g, 0,15 mmol), que se disolvió en amoníaco metanólico (30 %, 3,0 ml) y se calentó a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con  $H_2O$  (20 ml), entonces HCl 1 N (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por purificación de HPLC preparativa (fenilo Xbridge (150 x 19 m), 5  $\mu$ ; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua; Fase móvil B:  $CH_3CN$  al 100 %; Flujo: 14,0 ml/min (0-100 %), TR = 12,18 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, (18 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 17 %). EM (ESI) 660,8  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  ppm 8,02-8,12 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz,  $J = 9,2$  Hz), 7,90 (dt, 1H,  $J = 4$  Hz,  $J = 8,4$  Hz), 7,81 (dt, 1H,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 7,6$  Hz), 7,67 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,04-7,13 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

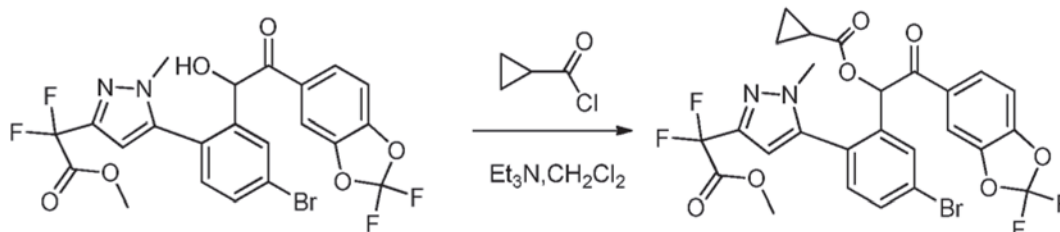
## Ejemplo 46

2-(5-(3-(2-ciclopropil-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)oxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida



## Ejemplo 46a

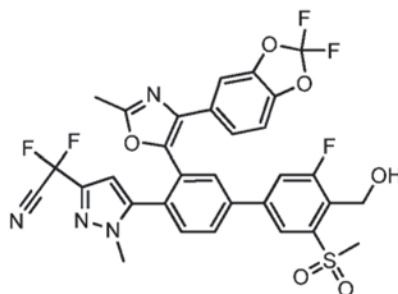
Preparación de ciclopropanocarboxilato de 1-(5-bromo-2-(3-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-oxoetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxoetilo



Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,34 g, 3,2 mmol) a una solución enfriada (10 °C) del Ejemplo 45c (1,8 g, 3,2 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,45 ml, 3,2 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), y NaCl ac. (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz y se concentró al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (2,0 g, 0,83 mmol). EM (ESI) 628,6 [M+H]<sup>+</sup>.

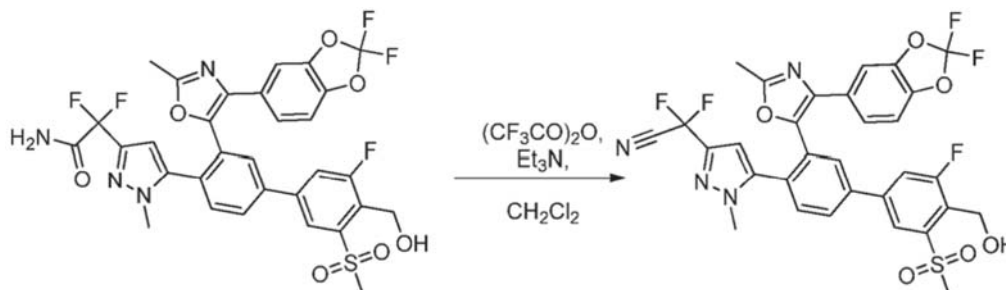
El Ejemplo 46 se preparó a partir del Ejemplo 46a usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 45. EM (ESI) 717,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H, J = 2,01 Hz), 7,97 (dd, 1 H, J = 8,16, 1,88 Hz), 7,88 (dd, 1 H, J = 10,54, 2,01 Hz), 7,67 (d, 1 H, J = 8,03 Hz), 7,20 (s, 1 H), 7,15 - 7,17 (m, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 1,08 - 1,15 (m, 2 H), 0,98 - 1,03 (m, 2 H).

Ejemplo 47 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetoniitrilo



## Ejemplo 47

Preparación de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetoniitrilo



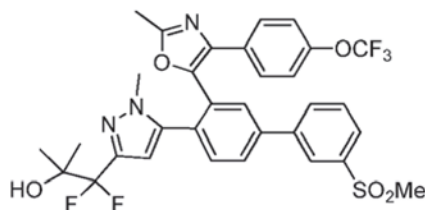
Se añadió 2,2,2-anhídrido trifluoroacético (67 mg, 0,32 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida (55 mg, 0,080 mmol, preparado mediante métodos descritos en Ejemplos previos) en DCM seco (3,5 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 2 min, se añadió Et<sub>3</sub>N (0,050 ml, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), entonces NaCl ac. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por purificación de HPLC preparativa (columna Symmetry Shield (250 x 19 mm), 5 μ; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM;



Fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN al 100 %; Flujo: 17,0 ml/min (0-100 %), TR = 11,057 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (9,5 mg, 0,013 mmol, 17 % de rendimiento). EM (ESI) 673,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 10,4 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,01-7,12 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,15 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 3,51 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

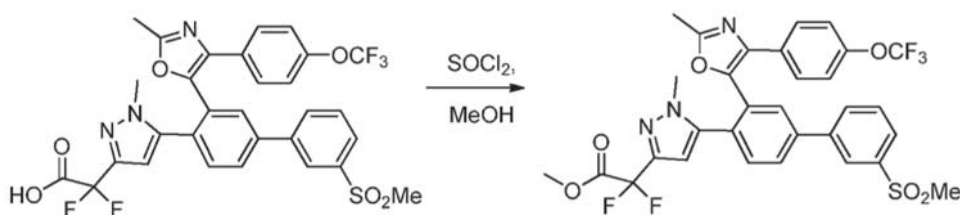
## Ejemplo 48

1,1-difluoro-2-metil-1-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol



## Ejemplo 48a

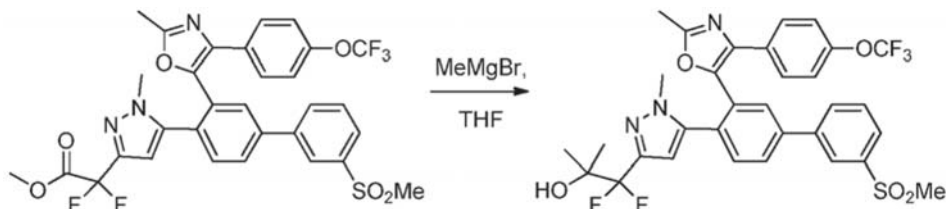
Preparación de 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetato de metilo



A una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)acético (0,050 g, 0,077 mmol, preparado mediante métodos descritos en Ejemplos previos) en MeOH (0,30 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,010 ml, 0,15 mmol) a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 1 h, esta se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y el MeOH se retiró al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 0,076 mmol, 98 % de rendimiento) EM (ESI) 662 [M+H]<sup>+</sup>.

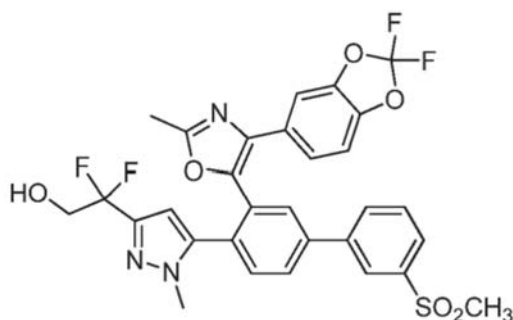
## Ejemplo 48

Preparación de 1,1-difluoro-2-metil-1-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol



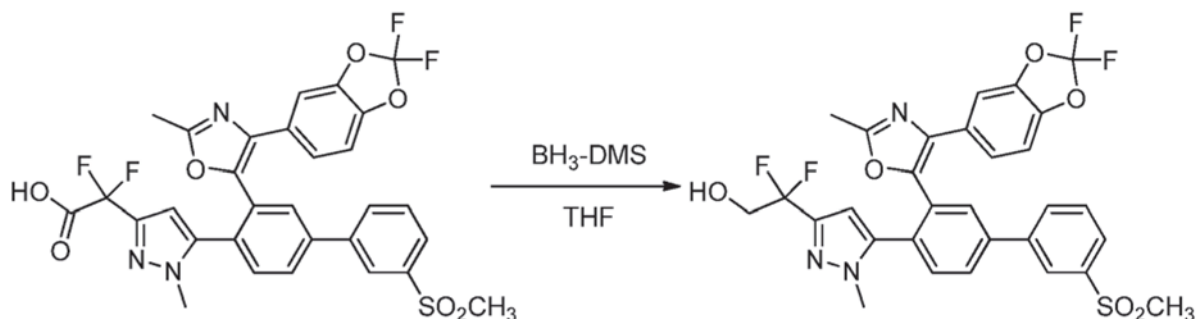
A una solución de Ejemplo 48a (0,030 g, 0,045 mmol) en THF (0,10 ml) se añadió MeMgBr (0,045 ml, 0,13 mmol, 3 M en éter) a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 4 h, esta se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (Atlantis dC18 (150 x 19 m), 5 μ; Fase móvil A: CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H : CH<sub>3</sub>CN (10:90); Fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN al 100 %; Flujo: 16,0 ml/min (0-100 %), TR = 10,28 min) para producir el compuesto del título (8,0 mg, 0,012 mmol, 26 % de rendimiento). EM (ESI) 662 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8,29 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,01-8,08 (m, 4H), 7,79 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,7 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 49 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol



5 Ejemplo 49

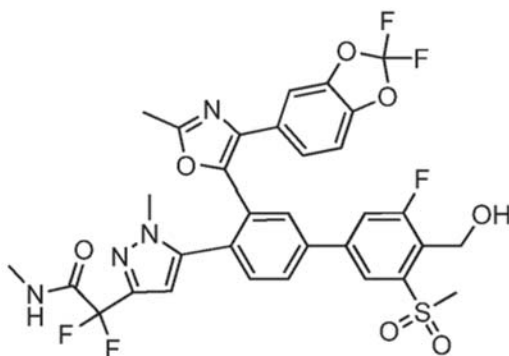
Preparación de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol



10

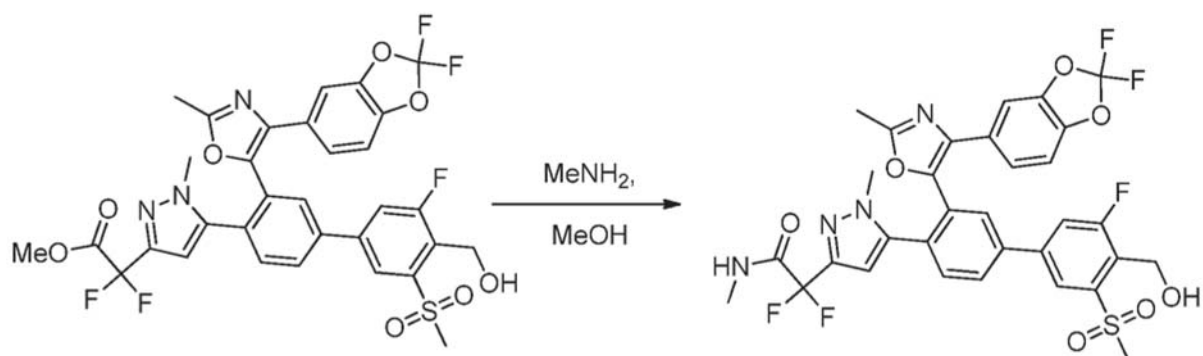
A una solución de ácido 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético (210 mg, 0,32 mmol, preparado mediante métodos descritos en Ejemplos previos) en THF seco (8 ml) se añadió  $\text{BH}_3\text{-DMS}$  (0,50 ml, solución 2 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo MeOH (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), entonces salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró en un matraz y se concentró al vacío para dar el alcohol en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Symmetry C18 (250 x 4,6 m), 5  $\mu$ ; Fase móvil A:  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} : \text{CH}_3\text{CN}$  (10:90); Fase móvil B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 100 %; Flujo: 1,0 ml/min (0-100 %), TR = 9,23 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (17 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 6 %). EM (ESI) 630,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,28 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 6,4$ , 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,99 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 3,95 (t,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s a, 3H), 2,53 (s, 3H).

25 Ejemplo 50 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida



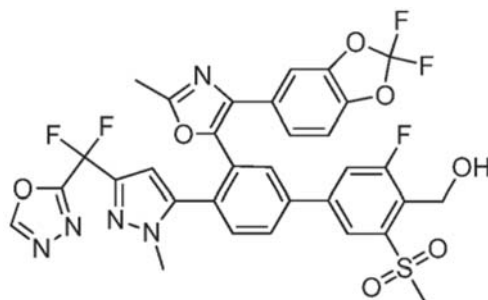
30 Ejemplo 50

Preparación de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida



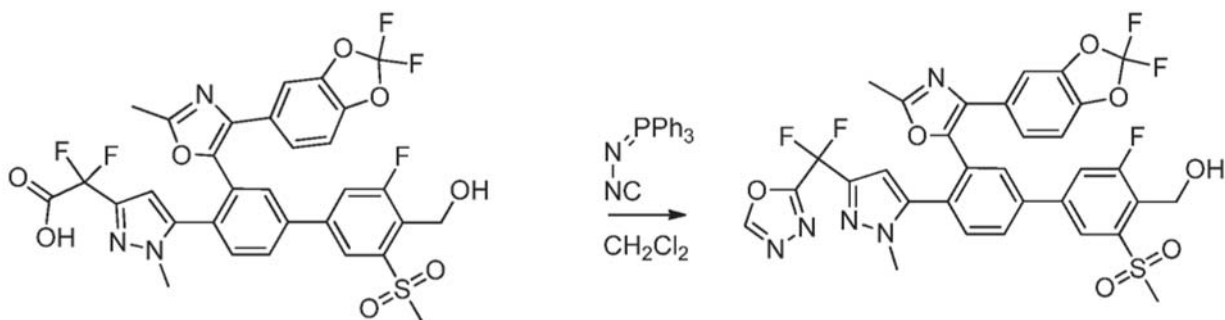
2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo (50 mg, 0,071 mmol, preparado mediante métodos descritos en Ejemplos previos) se disolvió en MeOH seco (3,0 ml) y a este se añadió una solución de metil amina (4,4 mg, 0,14 mmol) en MeOH (0,050 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado de alta presión a 55 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (Gel de Sílice, 75 % de EtOAc en éter de pet.) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, (13 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 26 %). EM (ESI) 705,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8,20 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 10,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,14 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 3,48 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 51 (4'-(3-(difluoro(1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol



Ejemplo 51

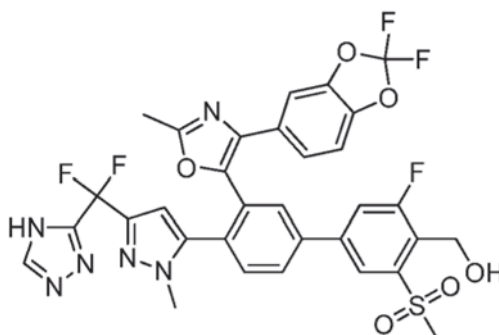
Preparación de (4'-(3-(difluoro(1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol



Una solución de ácido 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético (35 mg, 0,051 mmol, preparado mediante métodos descritos en Ejemplos previos) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 15 min a una solución de (isocianoimino)trifenilfosforano (15 mg, 0,051 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (Gel de Sílice, 1,2 % de MeOH en DCM) dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (1,5 mg, 2,0 μmol, rendimiento del 4 %). EM (ESI) 716,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 10,4 Hz),

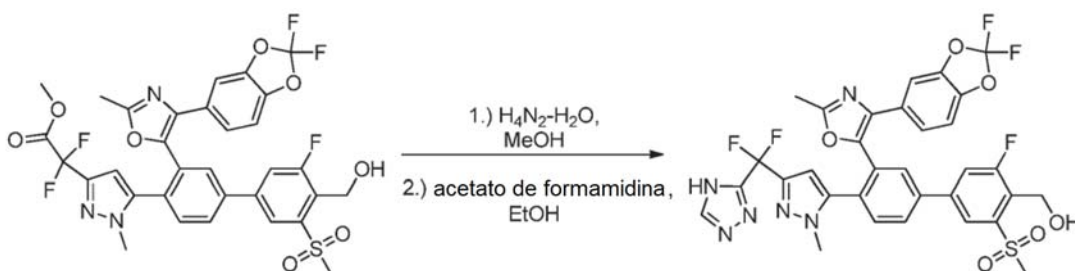
7,69 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,15 (d, 2H,  $J = 1,6$  Hz), 3,46 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

5 Ejemplo 52 *(4'-(3-(difluoro(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol*



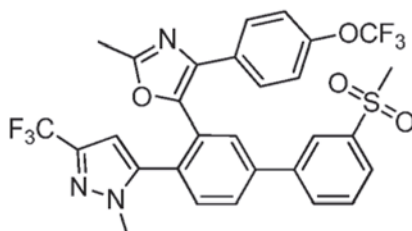
10 Ejemplo 52

Preparación de *(4'-(3-(difluoro(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol*



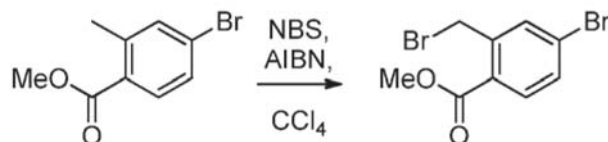
15 A una solución de 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetato de metilo (500 mg, 0,71 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió hidrazina monohidrato (28 mg, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en 50 % de DCM : éter de petróleo para proporcionar un intermedio en bruto, 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetohidrazida (EM (ESI) 706,0 [M+H]<sup>+</sup>). El intermedio se añadió entonces a una solución de acetato de formamidina (89 mg, 0,85 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando CHCl<sub>3</sub> : MeOH (1:9) como eluyente para proporcionar el producto en bruto (puro por HPLC al 33 %). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Atlantis dC18 (250 x 19 m), 5 μ; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, Fase móvil B: MeOH; Flujo: 17,0 ml/min (0-100 %), TR = 12,85 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (2,0 mg, 2,6 μmol, rendimiento del 0,6 %). EM (ESI) 715,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88-7,89 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 7,76-7,78 (dd, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 6,2$  Hz), 7,64-7,67 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,8$  Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,91-6,93 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,20 (s, 1H), 5,09 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz), 3,48 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,88 (t, 1H,  $J = 5,25$  Hz), 2,49 (s, 3H), 2,19 (t, 1H).

35 Ejemplo 53 *2-metil-5-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol*



## Ejemplo 53a

## Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo



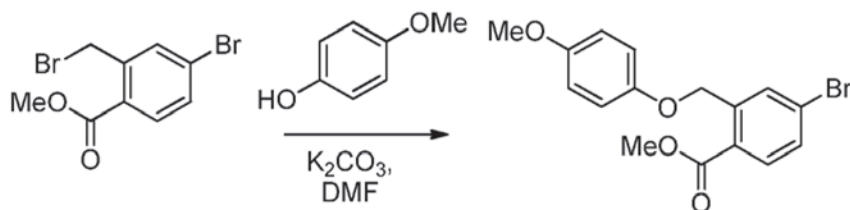
5

4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (10 g, 45 mmol) se puso en  $\text{CCl}_4$  anhidro (70 ml) y a la solución se añadió NBS (7,9 g, 45 mmol) y AIBN (370 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. Después de enfriarse hasta ta, la solución de reacción se vertió en agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido con cristales de color blanco, 16 g de producto en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) 308  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

15

## Ejemplo 53b

## Preparación de 4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoato de metilo



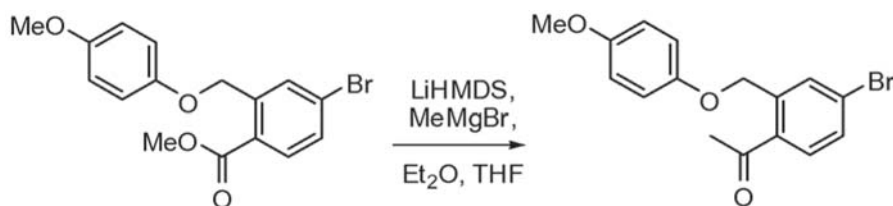
20

El Ejemplo 53a (13 g, 43 mmol) se puso en DMF (100 ml) y a la solución se añadió 4-metoxifenol (4,6 g, 37 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 g, 110 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriarse hasta ta, la solución de reacción se vertió en agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  de 300 g usando un gradiente de fase móvil de 0 - 25 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanco (15 g, 42 mmol, 97 % de rendimiento). EM (ESI) 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

## Ejemplo 53c

## Preparación de 1-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanona



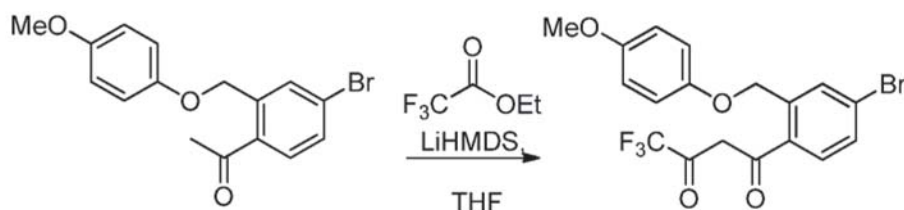
35

En un matraz de fondo redondo de tres bocas purgado con  $\text{N}_2$  seco, LHMDS en THF (67 ml, 67 mmol) se enfrió a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Una solución de bromuro de metil magnesio en éter dietílico (13 ml, 40 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición, y la temperatura de reacción se mantuvo entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió el Ejemplo 53b (4,7 g, 13 mmol) en THF anhidro (30 ml) gota a gota. La solución se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. La solución de reacción se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado helado (50 ml). La solución se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color naranja amarillento, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (5,0 g, 15 mmol). EM (ESI) 335, 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

## Ejemplo 53d

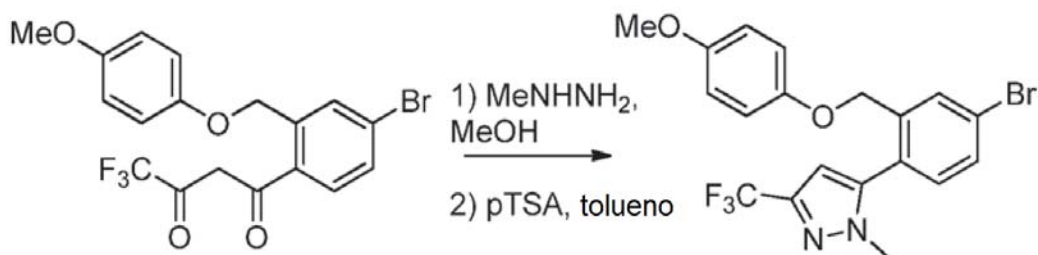
## Preparación de 1-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-4, 4, 4-trifluorobutano-1,3-diona



El Ejemplo 53c (9,4 g, 28 mmol) se disolvió en THF anhidro (60 ml) y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió LHMDs en THF (28 ml, 28 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se mantuvo a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La solución de reacción se enfrió a  $-50^{\circ}\text{C}$  y se añadió trifluoroacetato de etilo (10 ml, 84 mmol) gota a gota. La solución de reacción se dejó calentar gradualmente hasta ta, y entonces se inactivó con HCl 1 M helado (80 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (80 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color naranja parduzco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (12 g, 27 mmol). EM (ESI) 432, 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 53e

Preparación de 5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



El Ejemplo 53d (12 g, 27 mmol) se puso en MeOH (20 ml) y se enfrió hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se añadió metilhidrazina (1,6 ml, 30 mmol) disuelta en MeOH (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y el MeOH se retiró bajo vacío. El producto se extrajo en DCM (100 ml) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml x 2). Los dos isómeros de pirazol se separaron uno de otro por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  de 300 g usando un gradiente de fase móvil de 0 - 30 % de EtOAc / Hx. El isómero deseado fue el último en eluirse en forma de la hidrazona de forma abierta. Este isómero se disolvió en tolueno (70 ml) y se añadió pTSA catalítico (100 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de reacción se vertió en agua (100 ml) y el producto se extrajo con DCM (80 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color oscuro (4,3 g, 9,8 mmol, 36 % de rendimiento). EM (ESI) 442, 444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,87 - 6,80 (m, 3H), 5,26 (d,  $J = 15,0$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 53f

Preparación de 5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



El Ejemplo 53e (11 g, 24 mmol) se disolvió en 80 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y 20 ml de agua y se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de adición en porciones de CAN (27 g, 49 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo en EtOAc (100 ml), y las fracciones orgánicas se lavaron con agua (100 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío. El producto se llevó a la oxidación sin purificación adicional.

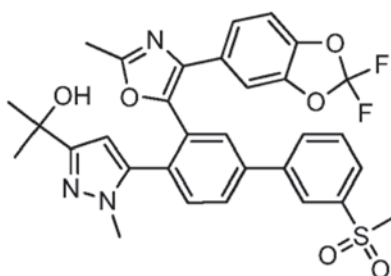
El residuo en bruto se disolvió en 50 ml de DCE y se añadió peryodinano de Dess-Martin (21 g, 48 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (80 ml). La fase orgánica se secó

con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5,3 g, 16 mmol, 66 % de rendimiento). EM (ESI) 332, 334 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 14,9, 6,1 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 0,6 Hz, 3H).

- 5 El Ejemplo 53 se preparó a partir del Ejemplo 53f y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 45. EM (ESI) 622 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,22 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 3H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,81 (d, J = 26,5 Hz, 3H), 3,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H).

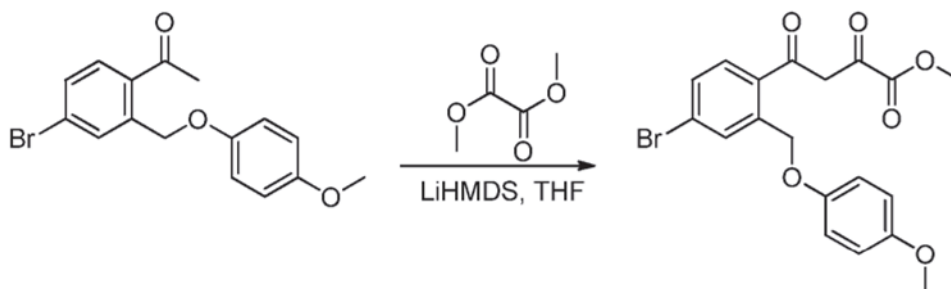
10 Ejemplo 54

*2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol*



15 Ejemplo 54a

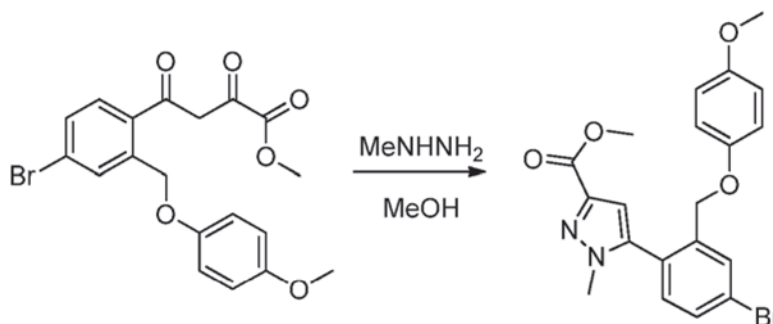
*Preparación de 4-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo*



- 20 A una solución del Ejemplo 53c (4,0 g, 12 mmol) en THF seco (25 ml) a -50 °C se añadió LiHMDS (2,0 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió oxalato de dimetilo (1,4 g, 12 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -50 °C durante 15 min y entonces a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml), entonces con NaCl ac. (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, (4,4 g, 10 mmol, rendimiento del 87 %). EM (ESI) 421,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 54b

*Preparación de 5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo*

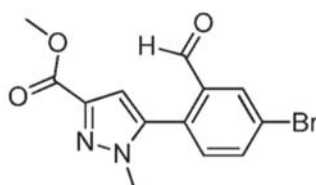


- 35 Se añadió sulfato de metilhidrazina (0,48 g, 10 mmol) a una solución agitada del Ejemplo 54a (4,4 g, 10 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 - 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los disolventes se retiraron a

presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml), entonces con NaCl ac. (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 25 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, (3,5 g, 7,3 mmol, 71 % de rendimiento). EM (ESI) 431,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54c

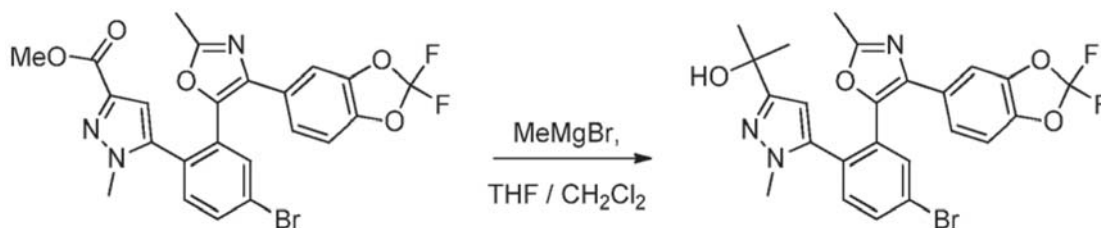
Preparación de 5-(4-bromo-2-formilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



El Ejemplo 54c se preparó a partir del Ejemplo 54b usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53f. EM (ESI) 324,0 [M+H]<sup>+</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,84 (dd, 1 H, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,87 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H).

## Ejemplo 54d

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol



Se preparó 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo a partir del Ejemplo 54c y el Ejemplo 45a usando procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 45.

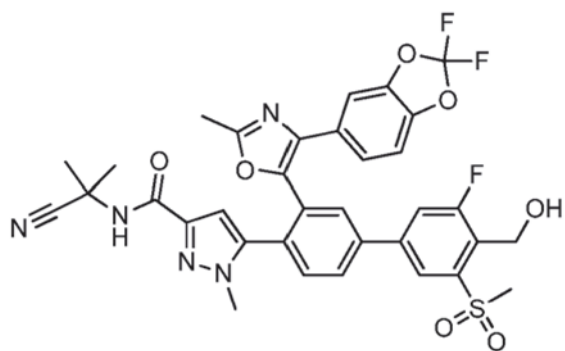
5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,38 mmol) se puso en THF (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió MeMgBr (0,045 g, 0,38 mmol) en THF gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 0,18 mmol). EM (ESI) 532,0 [M+H]<sup>+</sup>.

El Ejemplo 54 se preparó a partir del Ejemplo 54d y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f. EM (ESI) 608,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,27 - 8,29 (m, 1 H), 8,09 - 8,12 (m, 1 H), 8,06 - 8,07 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 1 H), 7,98 - 8,01 (m, 1 H), 7,91 - 7,93 (m, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,63 - 7,66 (m, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 1 H), 7,10 - 7,12 (m, 1 H), 5,90 - 5,91 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 1,43 (s, 6 H).

## Ejemplo 55

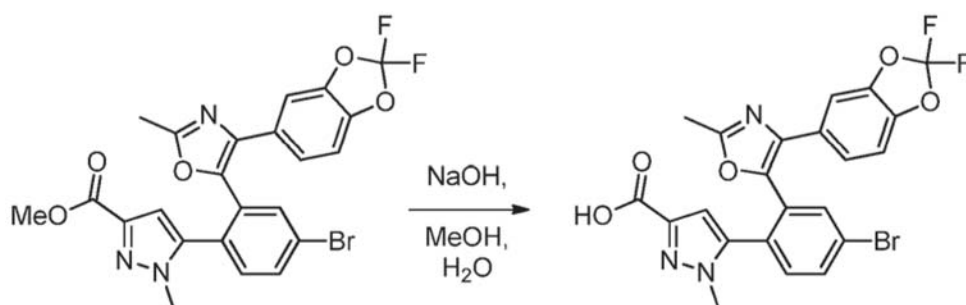
N-(2-cianopropan-2-il)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida





## Ejemplo 55a

5 Preparación de ácido 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

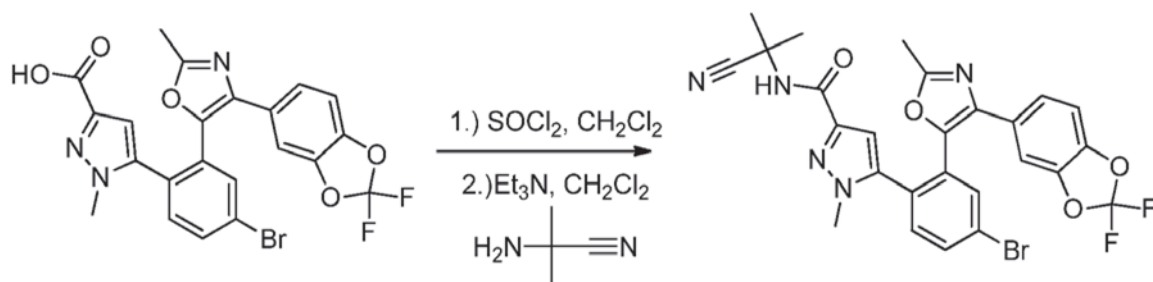


10 Se preparó 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo a partir del Ejemplo 54c y el Ejemplo 45a usando procedimientos similares al descrito en los Ejemplos 45.

15 A una solución de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,38 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (5 ml) se añadió NaOH (15 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con el EtOAc (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 0,31 mmol, 81 % de rendimiento). EM (ESI) 518,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 55b

20 Preparación de N-(2-cianopropan-2-il)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



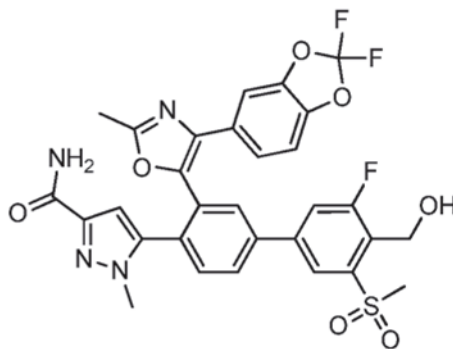
25 Se añadió dicloruro sulfuroso (29 mg, 0,24 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0 - 10 °C) del Ejemplo 55a (130 mg, 0,24 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La solución se agitó durante 2 h a 0 - 10 °C. La mezcla de reacción se añadió a una solución enfriada (0 - 10 °C) de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (20 mg, 0,24 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,034 ml, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml), entonces con NaCl ac. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 60 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, (100 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 51 %). EM (ESI) 584,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

El Ejemplo 55 se preparó a partir del Ejemplo 55b y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f. EM (ESI) 708,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H, J = 2,01 Hz), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, J = 10,42, 1,88 Hz), 7,66 (d, 1 H, J = 8,03 Hz), 7,01 - 7,13 (m, 3 H), 6,35 (s, 1 H), 5,15 (d, 2 H, J = 1,76 Hz), 3,53 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 1,78 (s, 6 H).

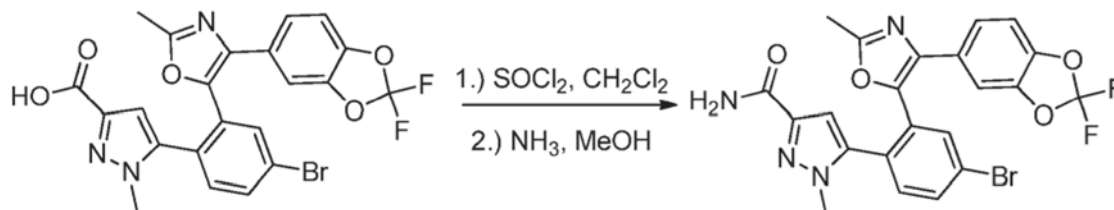
## Ejemplo 56

5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



## Ejemplo 56a

15 Preparación de 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



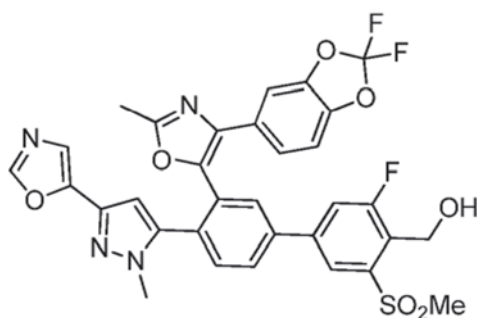
20 Se añadió dicloruro sulfuroso (0,013 g, 0,17 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0-10 °C) del Ejemplo 55a (90 mg, 0,17 mmol) en DCM anhidro (5,0 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 h a 0 - 10 °C. Se añadió amoníaco metanólico (5,0 ml, 30 %) a la mezcla, y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), entonces con NaCl ac. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío para dar el producto en bruto.

25 El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 60 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, (80 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 51 %). EM (ESI) 517,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30 El Ejemplo 56 se preparó a partir del Ejemplo 56a y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f. EM (ESI) 641,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H, J = 2,01 Hz), 8,01 (dd, 1 H, J = 8,03, 2,01 Hz), 7,95 (dd, 1 H, J = 10,42, 1,88 Hz), 7,67 (d, 1 H, J = 8,03 Hz), 7,03 - 7,14 (m, 3 H), 6,33 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H).

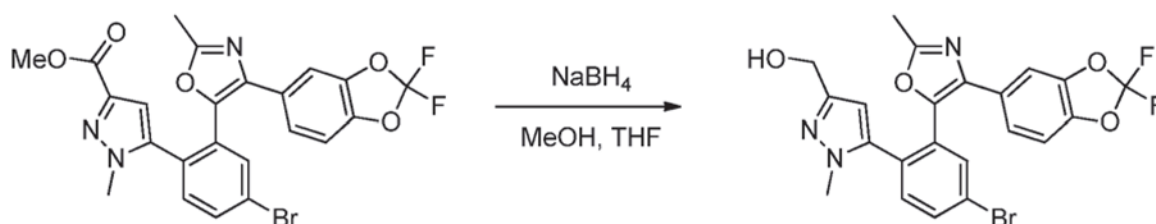
## Ejemplo 57

35 (3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(1-metil-3-(oxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol



## Ejemplo 57a

5 Preparación de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol



10 Se añadió NaBH<sub>4</sub> (194 mg, 5,13 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (800 mg, 1,46 mmol) en THF (25 ml). Después de 5 min, se añadió MeOH (6,3 ml) a la mezcla de reacción de una forma gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 60 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro (450 mg, 0,073 mmol, 60 % de rendimiento). EM (ESI) 506,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57b

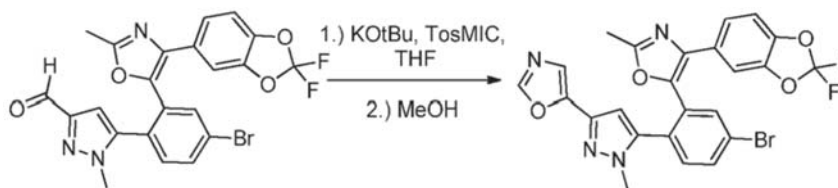
20 Preparación de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído



25 A una solución de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (425 mg, 0,843 mmol) en DCM seco (150 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (536 mg, 1,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C (para precipitar más ácido benzoico) y se decantó. La solución se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 40 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (380 mg, 90 % de rendimiento). EM (ESI) 504,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 2 Hz) 7,07 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,24-7,25 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,34 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

## Ejemplo 57c

40 Preparación de 5-(5-bromo-2-(1-metil-3-(oxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol

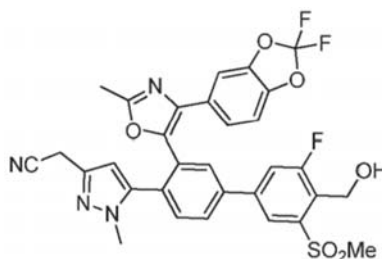


A una suspensión de KOtBu (8,4 mg, 0,075 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió una solución de TosMIC (11 mg, 0,055 mmol) en THF (5,0 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min antes de tratarse gota a gota con una solución de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (25 mg, 0,050 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de que se añadiera MeOH (50 ml) a la solución. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, y entonces el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl al 2 % seguido de agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y entonces se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, (10 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 36 %). EM (ESI) 542,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

El Ejemplo 57 se preparó a partir del Ejemplo 57c y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f, excepto por el uso de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  como un catalizador. EM (ESI) 665,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,17 (1 H, s) 7,90 (1 H, d,  $J = 1,6$  Hz) 7,85 (1H, s) 7,83 - 7,87 (1 H, m) 7,76 - 7,81 (1 H, m) 7,64 - 7,71 (1 H, m) 7,54 (1 H, d,  $J = 8,00$  Hz) 7,03 (1 H, s) 6,98 (1 H, d,  $J = 1,50$  Hz) 6,87 (1 H, d,  $J = 8,25$  Hz) 6,03 (1 H, s) 5,11 (2 H, d,  $J = 5,50$  Hz) 3,48 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 2,87 (1 H, t,  $J = 6,8$  Hz) 2,50 (3 H, s).

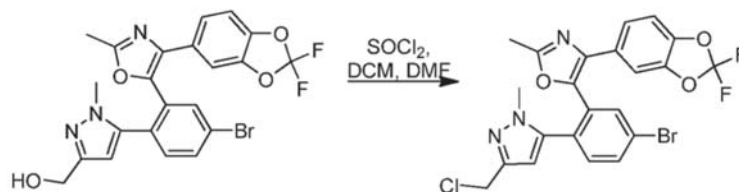
Ejemplo 58

2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetoneitrilo



Ejemplo 58a

Preparación de 5-(5-bromo-2-(3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol

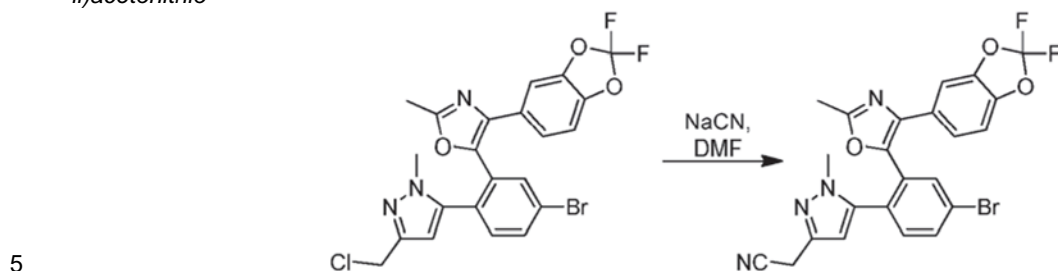


(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol se preparó a partir de 5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (véase el material de partida del Ejemplo 54d) usando procedimientos de reducción convencionales similares al descrito en los Ejemplos 62k.

A una solución fría a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  de (5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzodioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (1,8 g, 3,6 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (0,020 ml), se añadió  $\text{SOCl}_2$  (0,85 g, 7,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con DCM (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando el gradiente de fase móvil de 0 - 30 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,3 g, 2,4 mmol, 68 % de rendimiento). EM (ESI) 522,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 58b

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetoniitrilo

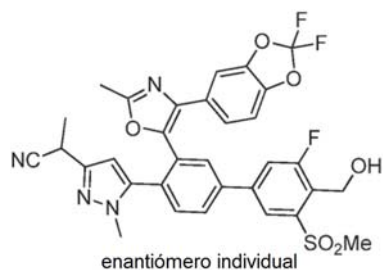


10 A una solución agitada de Ejemplo 58a (1,0 g, 1,9 mmol) en DMF (10 ml), se añadió NaCN (0,19 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se concentró a vacío para retirar el DMF. La mezcla en bruto se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaCl ac. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando el gradiente de fase móvil de 0 - 30 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, (0,92 g, 1,8 mmol, rendimiento del 94 %). EM (ESI) 513,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El Ejemplo 58 se preparó a partir del Ejemplo 58b y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f, excepto por el uso de PdCl<sub>2</sub>(dppf) como un catalizador. EM (ESI) 637,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (1H, s) 7,86 (1H, d, J = 1,75 Hz) 7,77 (1H, dd, J = 8,00, 2,00 Hz) 7,62 - 7,68 (1H, m) 7,51 (1H, d, J = 8,25 Hz) 7,09 (1H, dd, J = 8,38, 1,63 Hz) 7,03 (1H, d, J = 1,50 Hz) 6,96 (1H, d, J = 8,25 Hz) 5,88 (1H, s) 5,10 (2H, d, J = 5,50 Hz) 3,56 (2H, s), 3,45 (3H, s) 3,29 (3H, s) 2,87 (1H, t, J = 7,13 Hz) 2,51 (3 H, s).

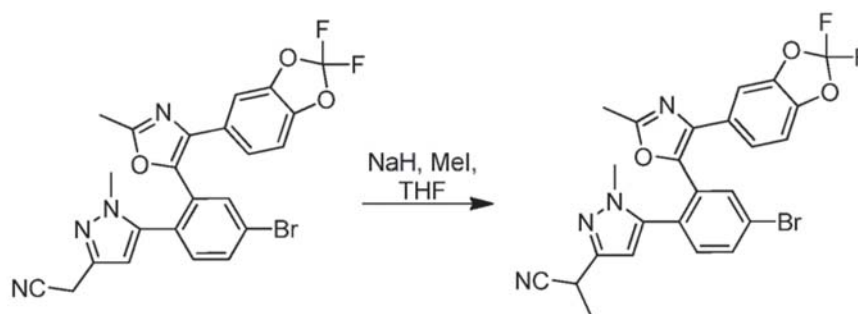
## 20 Ejemplo 59

(S)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4 (hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo



## Ejemplo 59a

30 Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo



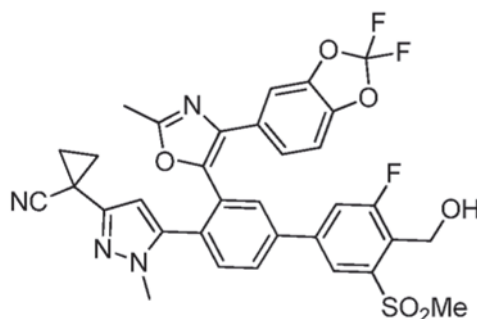
A una solución fría a 0 °C del Ejemplo 58b (150 mg, 0,29 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (14 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió yodometano (0,037 ml, 0,58 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó lentamente a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente a 0 °C con una solución ac. saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una

columna de SiO<sub>2</sub> usando el gradiente de fase móvil de 0 - 30 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 mg, 0,11 mmol, 39 % de rendimiento). EM (ESI) 527,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 El Ejemplo 59 se preparó a partir del Ejemplo 59a y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f, excepto por el uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como una base. La mezcla racémica se separó por HPLC preparativa quiral [Chiralpak-IC (250x10) mm JH, 70 % de CO<sub>2</sub>, 30 % (método de DEA al 0,5 %), Caudal (10 ml/min)] para proporcionar un producto quiralmente puro. HPLC quiral: Puro al 97,39 %; TR = 9,11 min, [columna: Chiralpak-I A, (4,6 x 250 mm), 5 micras]; Codisolvente: EtOH,; Caudal de CO<sub>2</sub>: 2,55/min, Caudal de co-disolvente: 0,45/min]; Rotación óptica específica: [α]<sub>25</sub>D = +60 (c 0,1, MeOH). EM (ESI) 651,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 - 8,13 (3H, m), 8,04 (1H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,03 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,53 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,51 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,28, 1,76 Hz), 5,84 (1H, s), 5,54 (1H, t, J = 5,25 Hz), 4,94 (2H, dd, J = 5,27, 1,51 Hz), 4,06 (1H, c, J = 14,8 Hz), 3,43 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7,2 Hz).

15 Ejemplo 60

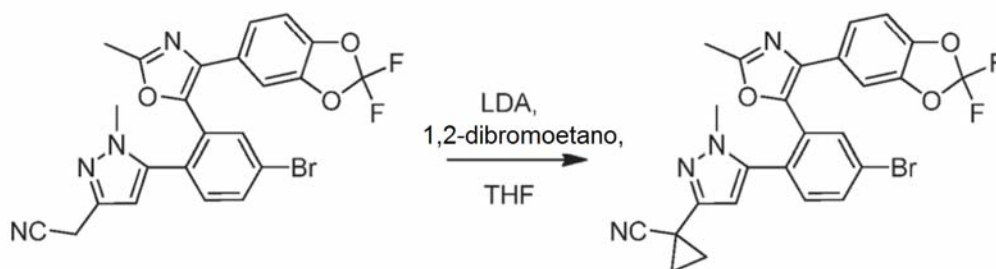
1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo



20

Ejemplo 60a

25 Preparación de 1-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo



30 A una solución fría a -78 °C del Ejemplo 58b (100 mg, 0,20 mmol) en THF (10 ml) se añadió LDA (0,39 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (0,10 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se llevó lentamente a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente a 0 °C con una solución ac. saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando el gradiente de fase móvil de 0 - 30 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (64 mg, 0,12 mmol, 61 % de rendimiento). EM (ESI) 539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

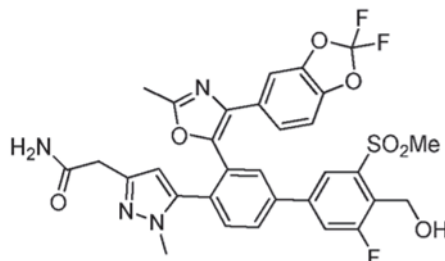
40 El Ejemplo 60 se preparó a partir del Ejemplo 60a y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f, excepto por el uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como una base. EM (ESI) 663,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 - 8,18 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,03 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,16 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,45, 1,65 Hz), 5,74 (1H, s), 5,51 - 5,64 (1H, m), 4,96 (2H, d, J = 3,78 Hz), 3,45 (3H, s), 3,31 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,52 - 1,67 (2H, m), 1,10 - 1,31 (2H, m).

45

## Ejemplo 61

2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida

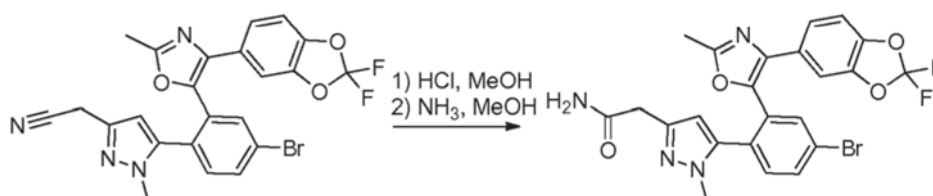
5



## Ejemplo 61a

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida

10



Una solución de Ejemplo 58b (300 mg, 0,58 mmol) en HCl metanólico (4 N, 20 ml, 0,58 mmol) se calentó a 55 °C durante 4 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La solución acuosa se extrajo con DCM (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio de éster en bruto, que se usó sin purificación (EM (ESI) 546,6 [M+H]<sup>+</sup>). El metil éster intermedio (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en MeOH (3,5 ml) y amoniaco metanólico (1 M, 5,0 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida, y el compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) 531,9 [M+H]<sup>+</sup>.

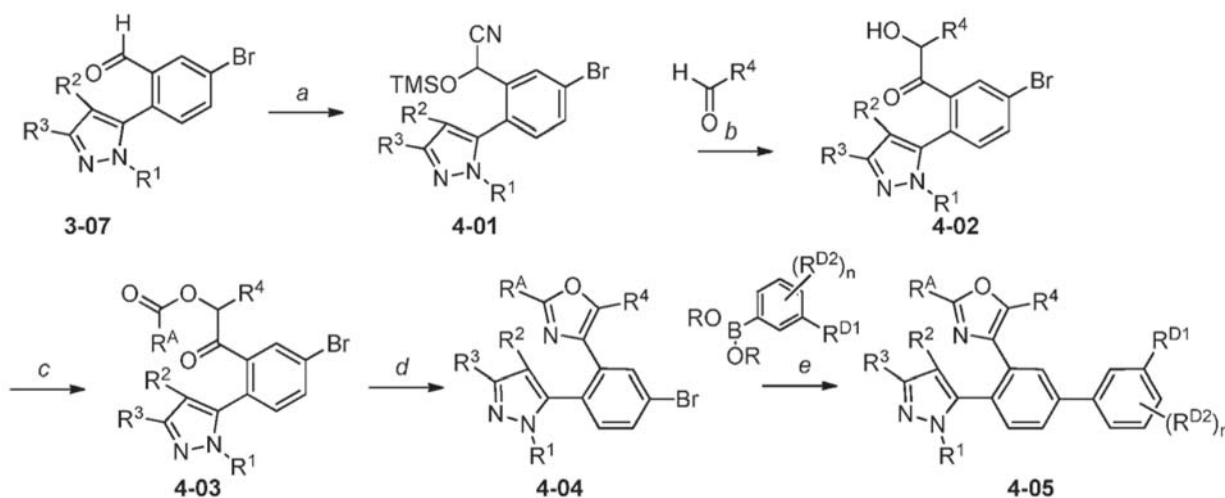
15

20

El Ejemplo 61 se preparó a partir del Ejemplo 61a y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45f, excepto por el uso de PdCl<sub>2</sub>(dppf) como un catalizador. EM (ESI) 655,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (1H, d, J = 1,25 Hz), 7,86 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 8,25, 2,00 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 10,01, 1,75 Hz), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,25, 1,50 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,25 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,25 Hz), 6,31 (1H, s. a.), 5,78 (1H, s), 5,27 (1H, s. a.) 5,10 (2H, d, J = 5,25 Hz), 3,46 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,87 (1H, t, J = 6,8 Hz) 2,50 (3H, s).

25

## Esquema 4



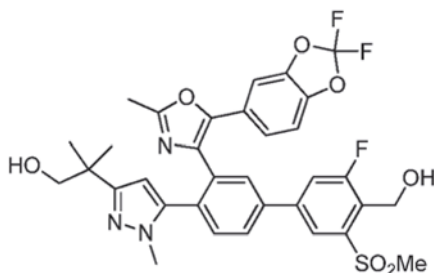
(a) TMS-CN, ZnI<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) LDA, THF; (c) R<sup>A</sup>COCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o (R<sup>A</sup>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) NH<sub>4</sub>OAc, AcOH; (e) PdCl<sub>2</sub>(dppf), NaHCO<sub>3</sub>, DMF, H<sub>2</sub>O

Compuestos específicos en la invención contienen un oxazol según se representa por la estructura general 4-05. En general, los compuestos de oxazol de fórmula 4-05 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 4. El aldehído (3-07) se convierte en un aril-2-(trimetilsililo)acetronitrilo (4-01) por tratamiento con TMS-CN en presencia de yoduro de cinc. El tratamiento de 4-01 con LDA seguido de la adición de un aldehído apropiadamente sustituido da la  $\alpha$ -hidroxicetona (4-02). La acilación de 4-02 con un anhídrido o cloruro de acilo apropiado en presencia de trietilamina proporciona el éster (4-03). Se logra entonces la ciclación con acetato amónico en ácido acético para proporcionar el oxazol (4-04). Los compuestos representados por la estructura 4-05 se obtienen entonces sometiendo 4-04 a una reacción de acoplamiento mediado por paladio con el boronato de arilo apropiado, y se da un conjunto a modo de ejemplo de condiciones en el Esquema 4.

Pueden realizarse procesos químicos adicionales conocidos por un experto en la materia en la posición  $R^3$ , incluyendo reducciones, adiciones de Grignard, alquilaciones, fluoraciones, acilaciones, amidaciones y reacciones de formación de heterociclo para preparar compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando  $R^3$  contiene un éster (por ejemplo,  $CF_2COOEt$  o  $COOEt$ ) una funcionalización adicional puede ser realizada por un experto en la materia para fabricar amidas así como alcoholes primarios, secundarios y terciarios. Varios ejemplos de estas transformaciones se describen en los Ejemplos a continuación.

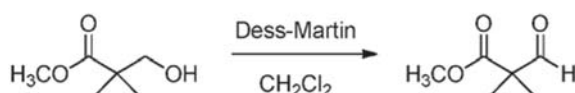
#### Ejemplo 62

2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol



#### Ejemplo 62a

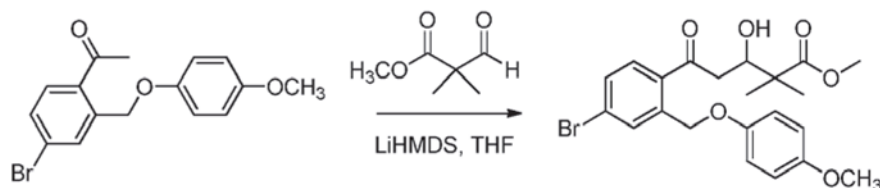
Preparación de 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo



A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (8,0 g, 61 mmol) en DCM seco (150 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (39 g, 91 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. El precipitado se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de  $Et_2O$  (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C (para precipitar más ácido benzoico) y se decantó. La solución se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $SiO_2$  usando la fase móvil de 11 % de  $EtOAc$  en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,5 g, 50 mmol, 83 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 9,66 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

#### Ejemplo 62b

Preparación de 5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo



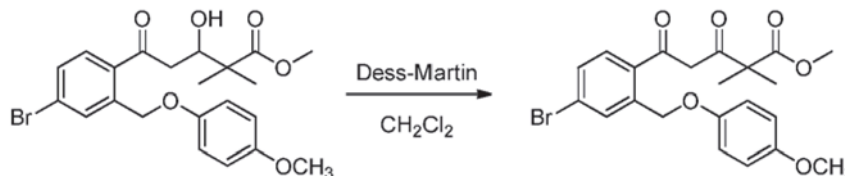
LHMDS (15 ml, 15 mmol) se añadió gota a gota a una solución de Ejemplo 53c (2,5 g, 7,5 mmol) en THF seco (35 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. El Ejemplo 62a (1,9 g, 15 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió entonces gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con  $EtOAc$  (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), entonces



NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 30 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (3,4 g, 7,3 mmol, 98 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8,00 (d, 1H,  $J = 2$  Hz), 7,66, (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,55 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,0$  Hz), 6,93 (dd, 2H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 6,84 (dd, 2H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 5,29 (s, 2H), 4,33-4,37 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,13 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 3,02-3,06 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

## Ejemplo 62c

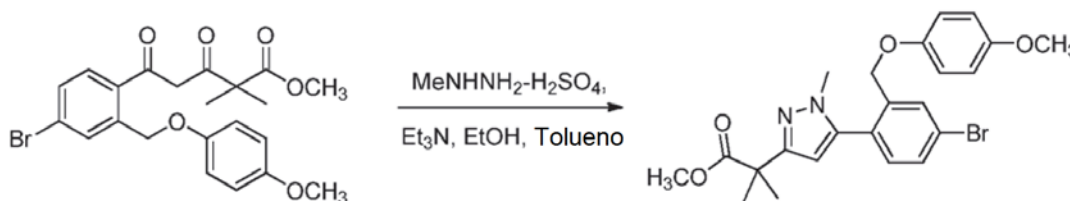
Preparación de 5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-2,2-dimetil-3,5-dioxopentanoato de metilo



A una solución de Ejemplo 62b (8,8 g, 19 mmol) en DCM (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió peryodinato de Dess-Martin (12 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, entonces se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  al 10 %. La mezcla se agitó durante 30 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), entonces NaCl ac. (150 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 20 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (5,5 g, 12 mmol, 63 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,88 (t, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,50, (dd, 1H,  $J = 2$  Hz,  $J = 8$  Hz), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2$  Hz,  $J = 8$  Hz), 6,90 (dd, 2H,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 6,83 (dd, 2H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 5,99 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

## Ejemplo 62d

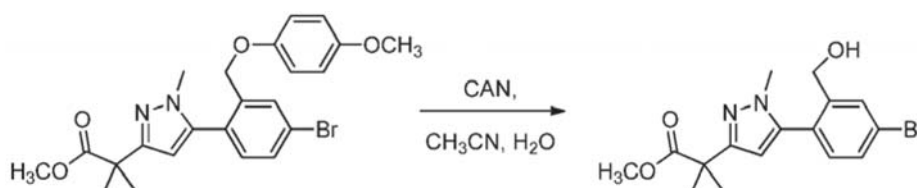
Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se añadieron sulfato de metilhidrazina (2,1 g, 14 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 ml, 14 mmol) a una solución agitada del Ejemplo 62c (3,3 g, 7,1 mmol) en EtOH (30 ml) y tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 6 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua (100 ml), entonces  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturado (3 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró en un matraz y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 18 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (3,0 g, 6,2 mmol, 87 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,81 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,54, (dd, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 8,0$  Hz), 7,17 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,79 (dd, 2H,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 6,74 (dd, 2H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 6,8$  Hz), 6,15 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

## Ejemplo 62e

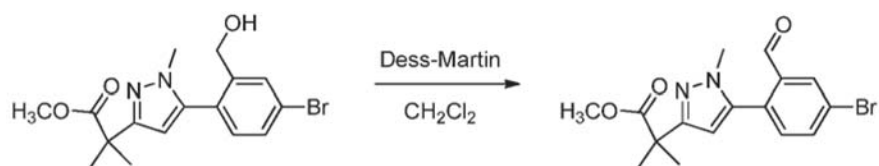
Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo



CAN (7,0 g, 13 mmol) se añadió a una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 62d (3,0 g, 6,3 mmol) en MeCN (30 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. El MeCN se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), entonces salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 30 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (1,8 g, 4,9 mmol, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,77 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 6,14 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,61 (s a, 1H), 1,56 (s, 6H).

## Ejemplo 62f

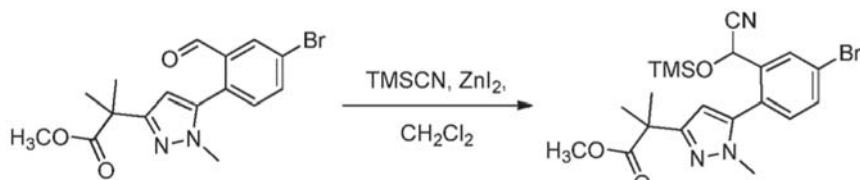
*Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-formilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo*



A una solución de Ejemplo 62e (3,0 g, 8,2 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (6,9 g, 16 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, entonces se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), entonces salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 33 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, (2,4 g, 6,5 mmol, rendimiento del 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,83 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

## Ejemplo 62 g

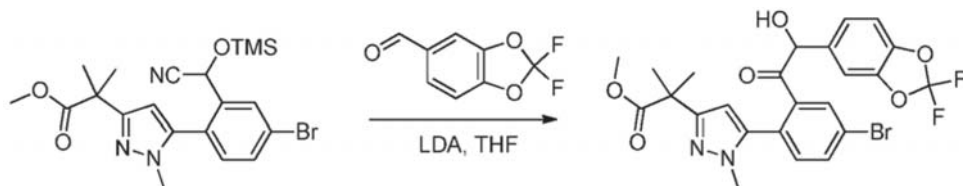
*Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(ciano(trimetilsililoxi)metil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo*



Se añadió yoduro de zinc (0,25 g, 0,77 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 62f (2,8 g, 7,7 mmol) en DCM (70 ml). La mezcla se agitó durante 10 min antes de que se añadiera TMSCN (2,1 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (35 ml), entonces salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, 6,5 mmol). EM (ESI) 464,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62h

*Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(2-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-hidroxiacetil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo*

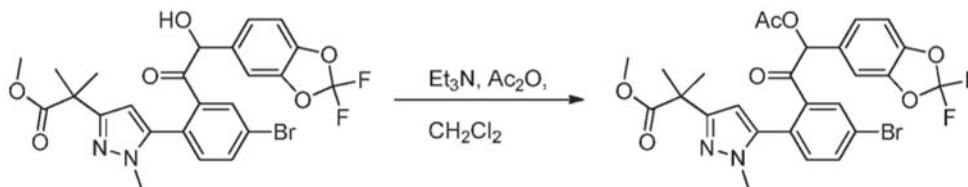


A una solución enfriada (-78 °C) del Ejemplo 62 g (500 mg, 1,1 mmol) en THF (15 ml) se añadió una solución 2,0 M de LDA (0,59 ml, 1,2 mmol) en THF. Después de agitar durante 45 min, se añadió una solución de 2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (240 mg, 1,3 mmol) en THF (3,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de HCl al 10 %. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (20 ml),

se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro (600 mg, 1,1 mmol). EM (ESI) 551,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 62i

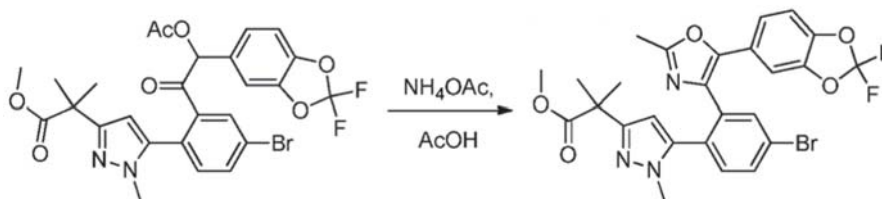
5 *Preparación de 2-(5-(2-(2-acetoxi-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetil)-4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo*



10 Se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,15 ml, 1,6 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 62h (600 mg, 1,1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,46 ml, 3,3 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color pardo claro (600 mg, 1,0 mmol). EM (ESI) 593,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 62j

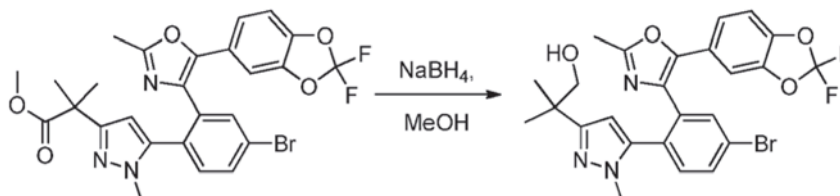
20 *Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo*



25 Se añadió acetato de amonio (780 mg, 10 mmol) a una solución de Ejemplo 62i (600 mg, 1,1 mmol) en AcOH (15 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se neutralizó con NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 38 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, (200 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 34 %). EM (ESI) 574,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 62k

35 *Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol*

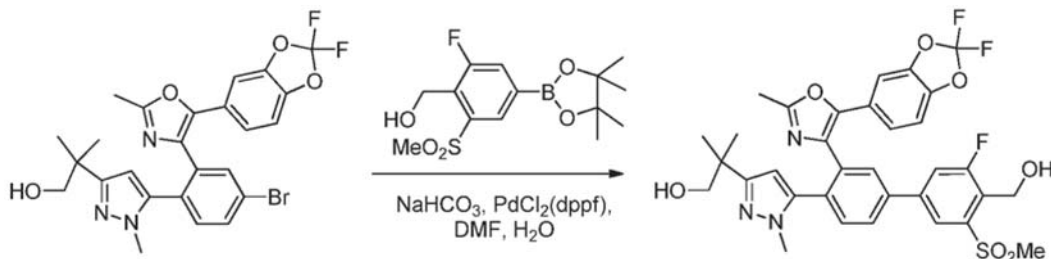


40 Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (9,9 mg, 0,26 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 62j (75 mg, 0,13 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de  $\text{SiO}_2$  usando la fase móvil de 60 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro (40 mg, 0,073 mmol, 56 % de rendimiento). EM (ESI) 546,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 62

Preparación de 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

5



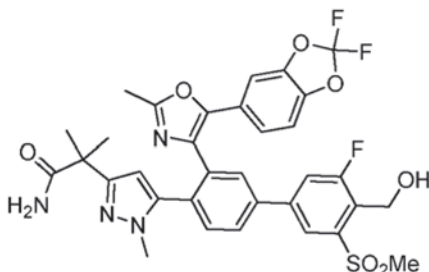
el Ejemplo 62k (40 mg, 0,073 mmol), El Intermedio 1 (36 mg, 0,11 mmol) y bicarbonato de sodio (18 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 50 °C. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5,4 mg, 7,3 μmol), y la temperatura se elevó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Atlantis dC18 (250 x 19 mm), 5 m; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM, Fase móvil B: MeOH; Flujo: 15,0 ml/min (0 - 100 %), TR = 13,24) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,8 mg, 0,099 mmol, 13 % de rendimiento). EM (ESI) 670,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,15 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,69 (s, 1H), 5,10 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,12 (s, 6H).

10

## Ejemplo 63

2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida

25



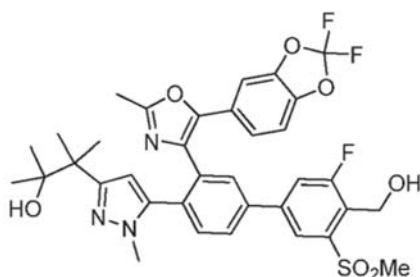
El Ejemplo 63 se preparó a partir del Ejemplo 62j usando procedimientos similares al Ejemplo 55a, el Ejemplo 56a y el Ejemplo 62. EM (ESI) 683,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,22 (1 H, s) 8,09 (1 H, s) 8,00 (1 H, dd, J = 8,16, 2,13 Hz) 7,95 (1 H, dd, J = 10,54, 1,76 Hz) 7,67 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,07 - 7,16 (3 H, m) 5,86 (1 H, s) 5,15 (2 H, s) 3,45 (3 H, s) 3,41 (3 H, s) 2,55 (3 H, s) 1,42 (6 H, s).

30

## Ejemplo 64

3-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol

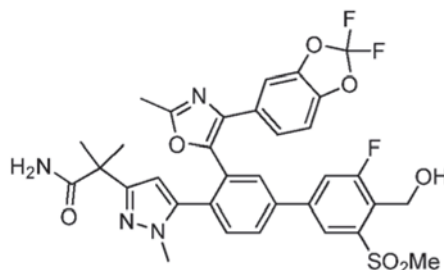
35



El Ejemplo 64 se preparó a partir del Ejemplo 62] usando procedimientos similares al Ejemplo 54d y el Ejemplo 62. EM (ESI) 698,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,00, 2,00 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 10,01, 1,75 Hz), 7,51 - 7,58 (1 H, m), 7,15 (1 H, dd, J = 8,25, 1,75 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 1,50 Hz), 6,92 - 7,00 (1 H, m), 5,76 - 5,80 (1 H, m), 5,09 (2 H, d, J = 5,6), 3,46 (3 H, s), 3,29 (3 H, s), 2,88 (1 H, t, J = 6,8), 2,46 (3 H, s), 1,18 (6 H, s), 1,02 (6 H, s).

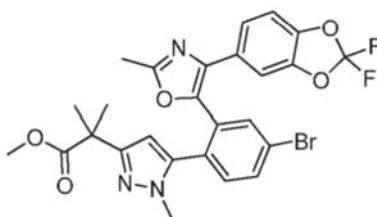
Ejemplo 65

2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida



Ejemplo 65a

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo

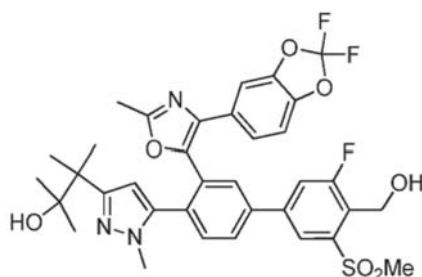


El Ejemplo 65a se preparó a partir de Ejemplo 62f y el Ejemplo 45a usando procedimientos similares al descrito en los Ejemplos 45c al Ejemplo 45e.

El Ejemplo 65 se preparó a partir del Ejemplo 65a usando procedimientos similares al Ejemplo 55a, el Ejemplo 56a y el Ejemplo 62 (modificado usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como una base en lugar de NaHCO<sub>3</sub>). EM (ESI) 683,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H, J = 1,75 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 8,00, 2,00 Hz), 7,67 (dd, 1 H, J = 10,01, 1,75 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 8,00 Hz), 7,08 (dd, 1 H, J = 8,25, 1,50 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 1,50 Hz), 6,93 (d, 1 H, J = 8,51 Hz), 6,52 (s, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 5,44 - 5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, 2 H, J = 1,50 Hz), 3,44 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 1,44 (s, 6 H).

Ejemplo 66

3-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol

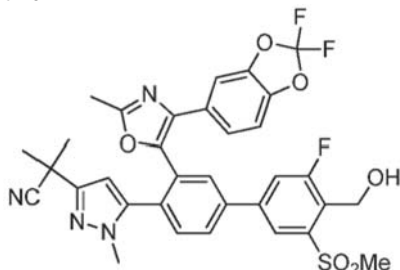


El Ejemplo 66 se preparó a partir del Ejemplo 65a usando procedimientos similares al Ejemplo 54d y el Ejemplo 62 (modificado usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como una base en lugar de NaHCO<sub>3</sub>). EM (ESI) 698,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, J = 1,76 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 8,03, 2,01 Hz), 7,65 (dd, 1 H, J = 10,04, 1,76 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 8,03 Hz), 7,16 (dd, 1 H, J = 8,41, 1,63 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 1,51 Hz), 6,94 (d, 1 H, J =

8,28 Hz), 5,78 (s, 1 H), 5,10 (d, 2 H,  $J = 1,51$  Hz), 3,47 (s, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,19 (s, 6 H), 1,02 (s, 6 H).

Ejemplo 67

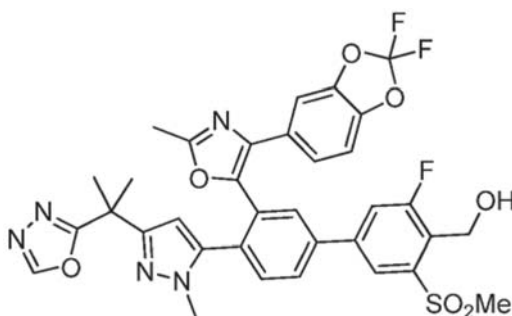
5 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo



10 El Ejemplo 67 se preparó a partir del Ejemplo 65 usando el procedimiento similar al Ejemplo 47. EM (ESI) 665,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,23 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H,  $J = 1,76$  Hz), 8,00 (d, 1 H,  $J = 8,03$  Hz), 7,95 (d, 1 H,  $J = 10,29$  Hz), 7,66 (d, 1 H,  $J = 8,03$  Hz), 7,14 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,42 (d, 3 H,  $J = 13,05$  Hz), 3,37 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H).

15 Ejemplo 68

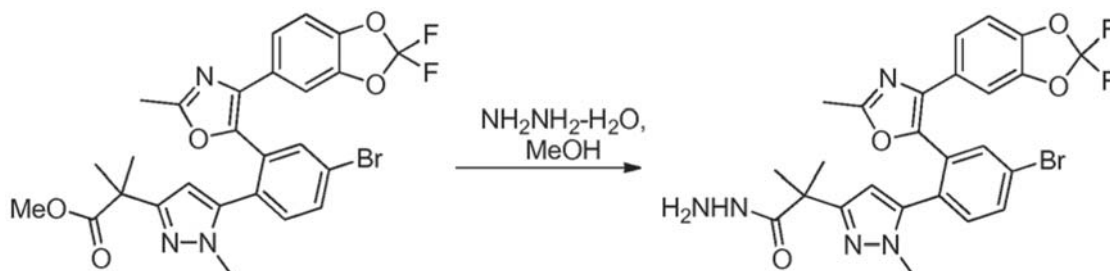
(4'-(3-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol



20 Ejemplo 68a

Preparación de 2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanohidrazida

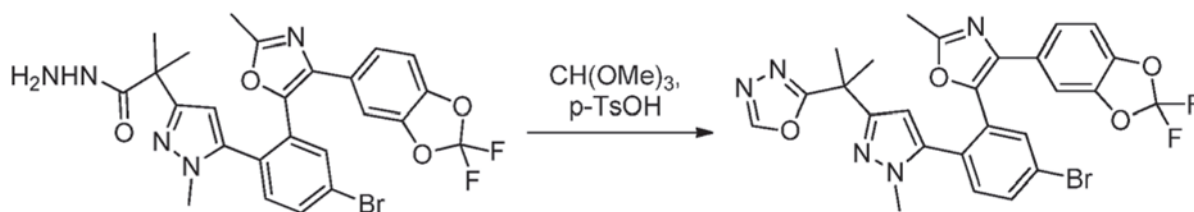
25



30 El Ejemplo 65a (200 mg, 0,35 mmol) e hidrato de hidrazina (0,035 ml, 0,67 mmol) se pusieron en MeOH (5,0 ml) en un tubo sellado de 25 ml. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaCl ac. (100 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (180 mg, 0,32 mmol, 90 % de rendimiento). EM (ESI) 574,0  $[M+H]^+$ .

35 Ejemplo 68b

Preparación de 2-(2-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol

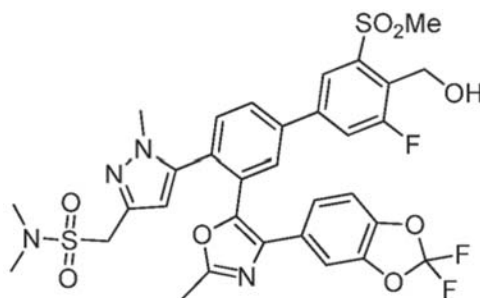


En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un aparato de destilación, una mezcla del Ejemplo 68a (100 mg, 0,17 mmol), trimetilortoformiato (19  $\mu$ l, 0,17 mmol) y pTsOH (3,3 mg, 0,017 mmol) se calentó a 80 - 120 °C retirando el MeOH por destilación. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, (90 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 65 %). EM (ESI) 584,0 [M+H]<sup>+</sup>.

El Ejemplo 68 se preparó a partir del Ejemplo 68b usando un procedimiento similar al Ejemplo 62 (modificado usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como una base en lugar de NaHCO<sub>3</sub>). EM (ESI) 708,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,90 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H, J = 1,76 Hz), 7,91 - 8,02 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H, J = 8,03 Hz), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H, J = 1,76 Hz), 5,80 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H) 3,36 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 1,69 (s, 6 H).

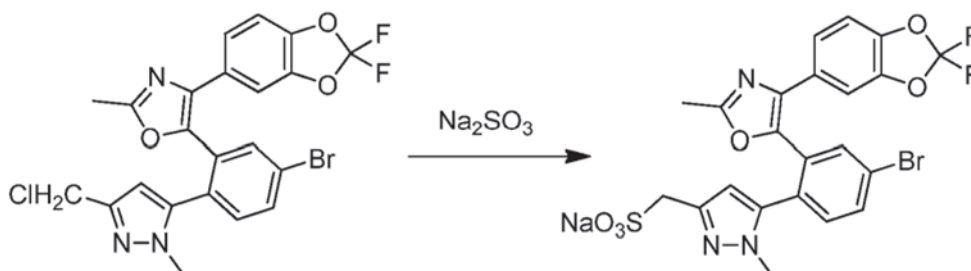
Ejemplo 69

1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida



Ejemplo 69a

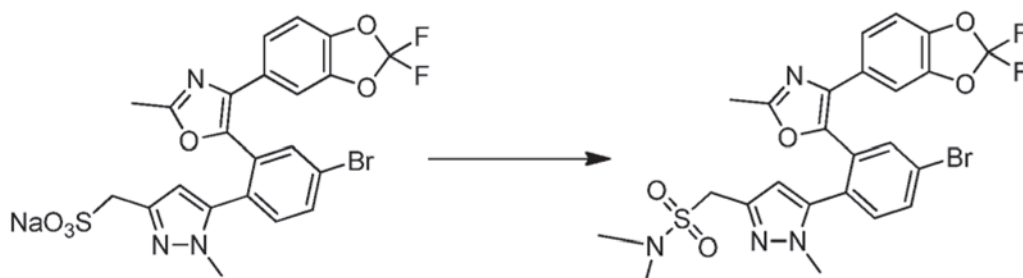
Preparación de (5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanosulfonato de sodio



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el Ejemplo 58a (500 mg, 0,960 mmol) en EtOH (20 ml). Entonces se añadió sodico sulfito (241 mg, 1,91 mmol) en agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h, y entonces se enfrió hasta ta. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se disolvió en benceno que se retiró entonces al vacío (3x5 ml). El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (560 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) 570,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 69b

Preparación de 1-(5-(4-bromo-2-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el Ejemplo 69a (100 mg, 0,17 mmol) a DCE (15 ml) para dar una suspensión de color blanco. Entonces se añadió  $\text{SOCl}_2$  (0,025 ml, 0,34 mmol) gota a gota a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Entonces se añadió dimetil amina en THF (5 ml, 10 mmol de amina) gota a gota a la solución anterior a 10 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y salmuera. La capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de color amarillo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) 597,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

El Ejemplo 69 se preparó a partir del Ejemplo 69b y el Intermedio 1 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 62, excepto por que se usó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como una base y el disolvente de reacción fue dioxano/agua. EM (ESI) 719,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,20 (1 H, s), 8,00 - 8,06 (2 H, m), 7,89 - 7,94 (2 H, m), 7,69 (1 H, d,  $J = 8,03$  Hz), 7,19 (1 H, s), 7,13 (2 H, s. ap.), 6,11 (1 H, s), 5,14 (2 H, d,  $J = 1,76$  Hz), 4,21 (2 H, s), 3,55 (3 H, s), 3,39 (3 H, s), 2,75 (6 H, s), 2,52 (3 H, s).

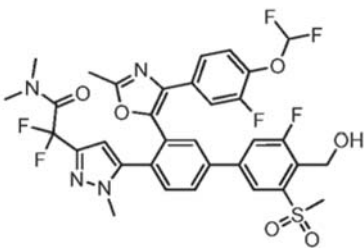
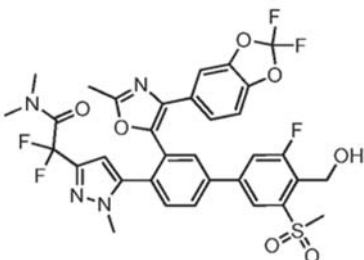
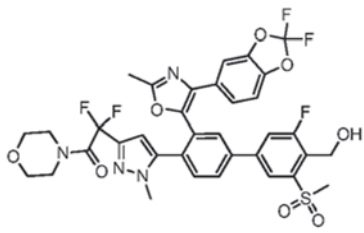
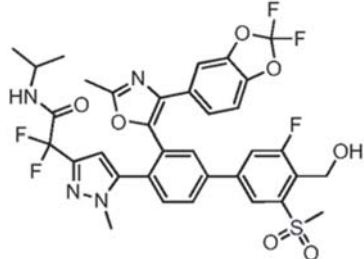
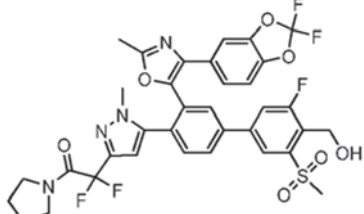
15

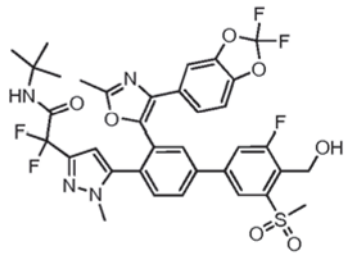
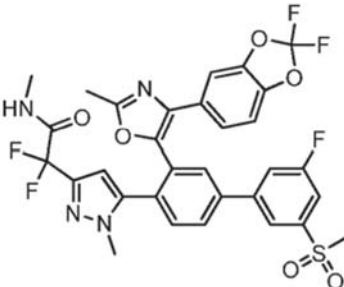
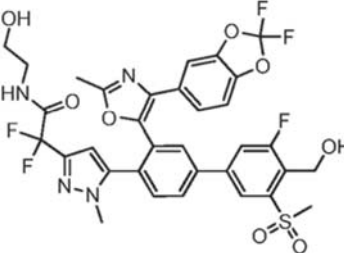
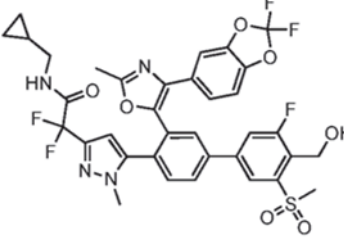
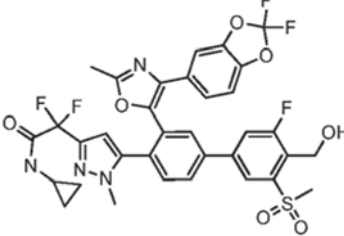
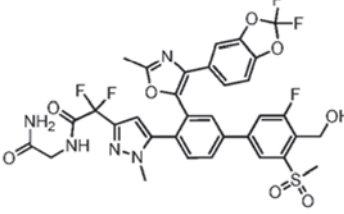
Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a la descrita en los procedimientos experimentales:

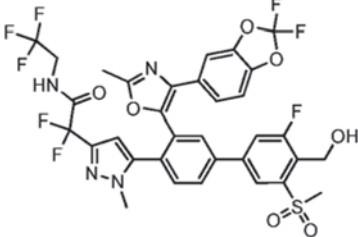
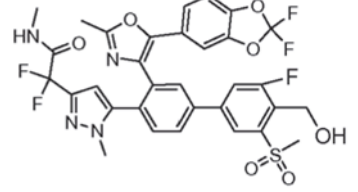
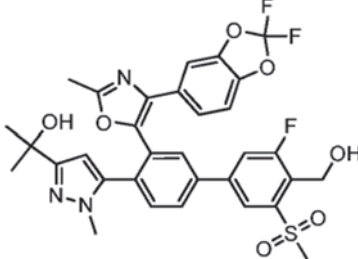
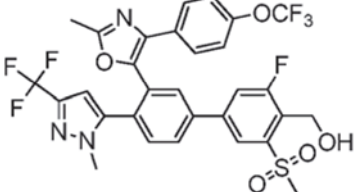
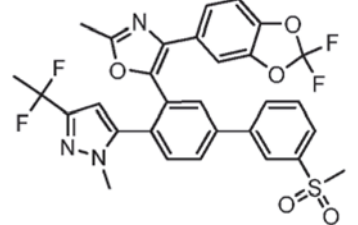
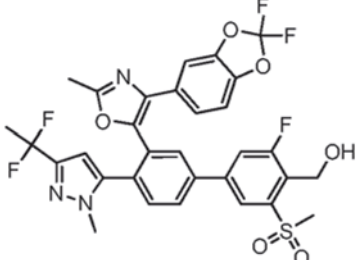
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
70		2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida	EM (ESI) 696 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 8,23 (1 H, s) 8,09 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz) 8,00 (1 H, dd, $J = 8,28$ , 2,01 Hz) 7,90 (1 H, dd, $J = 10,42$ , 1,88 Hz) 7,67 (1 H, d, $J = 8,03$ Hz) 7,35 - 7,40 (2 H, m) 7,22 (2 H, d, $J = 8,03$ Hz) 6,14 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, $J = 1,76$ Hz) 3,49 (3 H, s) 3,41 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
71		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 695 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ -d) $\delta$ ppm 8,15 (1 H, s) 7,90 (1 H, s) 7,78 (1 H, d, $J = 7,78$ Hz) 7,67 (1 H, d, $J = 9,79$ Hz) 7,52 (1 H, d, $J = 7,78$ Hz) 7,01 - 7,18 (3 H, m) 6,39 - 6,81 (2 H, m) 6,18 (1 H, s) 5,59 (1 H, s. a.) 5,07 - 5,14 (2 H, m) 3,47 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 2,87 (1 H, s. a.) 2,51 (3 H, s)
72		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 647 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ -d) $\delta$ ppm 8,20 (1 H, t, $J = 1,63$ Hz) 7,98 - 8,03 (1 H, m) 7,89 - 7,94 (2 H, m) 7,80 (1 H, dd, $J = 8,13$ , 1,88 Hz) 7,69 - 7,75 (1 H, m) 7,49 - 7,54 (1 H, m) 7,03 - 7,18 (3 H, m) 6,38 - 6,81 (2 H, m) 6,16 - 6,20 (1 H, m) 5,60 (1 H, s. a.) 3,48 (3 H, s) 3,12 (3 H, s) 2,50 (3 H, s)



Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
73		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 644 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,21 (1 H, t, J = 1,76 Hz) 8,00 (1 H, d, J = 7,78 Hz) 7,92 (2 H, d, J = 2,01 Hz) 7,79 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,69 - 7,76 (1 H, m) 7,51 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,00 - 7,06 (2 H, m) 6,91 - 6,96 (1 H, m) 6,49 (1 H, s. a.) 6,15 (1 H, s) 5,63 (1 H, s. a.) 3,46 (3 H, s) 3,12 (3 H, s) 2,50 (3 H, s)
74		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 691 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,16 (1 H, s) 7,90 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 7,78 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,63 - 7,71 (1 H, m) 7,52 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,00 - 7,06 (2 H, m) 6,92 - 6,97 (1 H, m) 6,50 (1 H, s. a.) 6,17 (1 H, s) 5,65 (1 H, s. a.) 5,12 (2 H, s) 3,47 (3 H, s) 3,31 (3 H, s) 2,52 (3 H, s)
75		ácido 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético	EM (ESI) 692,1 [M+H] <sup>+</sup>
76		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	EM (ESI) 634 [M+H] <sup>+</sup>
77		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	EM (ESI) 682 [M+H] <sup>+</sup>
78		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida	EM (ESI) 709,2 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,21 (1H, d, J = 1,26 Hz) 8,10 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 8,02 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,94 (1 H, dd, J = 10,54, 1,76 Hz) 7,69 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,16-7,25 (2 H, m) 7,08 - 7,12 (1 H, m) 6,69 - 7,08 (1 H, m) 6,18 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, J =

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
			1,76 Hz) 3,52 (3 H, s) 3,41 (3 H, s) 2,86 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
79		2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N,N-dimetilacetamida	EM (ESI) 723,2 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,22 (1H, d, J = 1,25 Hz) 8,11 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 8,04 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,95 (1 H, dd, J = 10,42, 1,88 Hz) 7,72 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,18-7,26 (2 H, m) 7,09 - 7,14 (1 H, m) 6,68 - 7,08 (1 H, m) 6,20 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, J = 1,76 Hz) 3,54 (3 H, s) 3,41 (3 H, s) 3,06 (3 H, s) 2,96 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
80		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N,N-dimetilacetamida	EM (ESI) 719,3 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,22 (1 H, d, J = 1,25 Hz) 8,10 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 8,02 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,94 (1 H, dd, J = 10,54, 2,01 Hz) 7,69 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,03 - 7,16 (3 H, m) 6,17 (1 H, s) 5,15 (2 H, s) 3,50 (3 H, s) 3,40 (3 H, s) 3,05 (3 H, s) 2,98 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
81		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-1-morfolinoetanona	EM (ESI) 760,8 [M+H] <sup>+</sup>
82		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-isopropilacetamida	EM (ESI) 732,8 [M+H] <sup>+</sup>
83		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)etanona	EM (ESI) 745 [M+H] <sup>+</sup>

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
84		N- <i>tert</i> -butil-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 747,0 [M+H] <sup>+</sup>
85		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida	EM (ESI) 675,0 [M+H] <sup>+</sup>
86		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)acetamida	EM (ESI) 735,2 [M+H] <sup>+</sup>
87		N-(ciclopropilmetil)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 745,0 [M+H] <sup>+</sup>
88		N-ciclopropil-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 731,0 [M+H] <sup>+</sup>
89		N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida	EM (ESI) 748,0 [M+H] <sup>+</sup>

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
90		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-yl)-1-metil-1H-pirazol-3-yl)-2,2-difluoro-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida	EM (ESI) 773,0 [M+H] <sup>+</sup>
91		2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-4-yl)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-yl)-1-metil-1H-pirazol-3-yl)-2,2-difluoro-N-metilacetamida	EM (ESI) 657,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN 1H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,20 (1 H, d, J = 1,25 Hz) 8,09 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 8,00 (1 H, dd, J = 8,03, 2,01 Hz) 7,93 (1 H, dd, J = 10,54, 1,76 Hz) 7,66 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,01 - 7,14 (3 H, m) 6,14 (1 H, s) 5,15 (2 H, s) 3,48 (3 H, s) 3,40 (3 H, s) 2,85 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
92		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-yl)-1-metil-1H-pirazol-3-yl)propan-2-ol	EM (ESI) 656,2 [M+H] <sup>+</sup>
93		(3-fluoro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-yl)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-yl)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-yl)metanol	EM (ESI) 670 [M+H] <sup>+</sup>
94		4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-yl)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-yl)-2-metiloxazol	EM (ESI) 614,2 [M+H] <sup>+</sup>
95		(3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-yl)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-yl)metanol	EM (ESI) 662,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN 1H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,24 (1 H, d, J = 1,26 Hz) 8,12 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 7,89 - 8,02 (2 H, m) 7,65 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 6,99 - 7,13 (3 H, m) 6,00 (1 H, s) 5,16 (2 H, s) 3,44 (3 H, s) 3,41 (3 H, s) 2,56 (3 H, s) 1,82 - 1,94 (3 H, m)

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
96		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida	EM (ESI) 635,2 [M+H] <sup>+</sup>
97		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo	EM (ESI) 617,2 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,23 (1 H, s) 8,14 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 8,01 (1 H, dd, J = 8,28, 2,01 Hz) 7,95 (1 H, dd, J = 10,42, 1,63 Hz) 7,67 (1 H, d, J = 8,03 Hz) 7,00 - 7,13 (3 H, m) 6,23 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, J = 1,76 Hz) 3,51 (3 H, s) 3,41 (3H, s) 2,55 (3 H, s) 1,65 (6 H, s)
98		(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol	EM (ESI) 580,2 [M+H] <sup>+</sup>
99		(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol	EM (ESI) 628,0 [M+H] <sup>+</sup>
100		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol	EM (ESI) 618,2 [M+H] <sup>+</sup>
101		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 594,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +8,00 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,28 (1 H, s) 7,97 - 8,13 (4 H, m) 7,77 - 7,84 (1 H, m) 7,64 (1 H, d, J = 7,78 Hz) 7,05 - 7,16 (3 H, m) 5,90 (1 H, s) 4,65 - 4,74 (1 H, m) 3,44 (3 H, s) 3,20 - 3,25 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,37 (3 H, d, J = 6,53 Hz)

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
102		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 594,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> D = -7,60 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,28 (1 H, s) 7,97 - 8,13 (4 H, m) 7,77 - 7,84 (1 H, m) 7,64 (1 H, d, J = 7,78 Hz) 7,05 - 7,16 (3 H, m) 5,90 (1 H, s) 4,65 - 4,74 (1 H, m) 3,44 (3 H, s) 3,20 - 3,25 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,37 (3 H, d, J = 6,53 Hz)
103		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 642,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> D = +7,60 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,21 (1 H, s) 8,07 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 7,88 - 8,03 (2 H, m) 7,65 (1 H, d, J = 8,28 Hz) 7,02 - 7,17 (3 H, m) 5,90 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, J = 2,01 Hz) 4,70 (1 H, d, J = 6,53 Hz) 3,44 (3 H, s) 3,42 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,36 (3 H, d, J = 6,53 Hz)
104		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 642,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> D = -4,40 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,21 (1 H, s) 8,07 (1 H, d, J = 1,76 Hz) 7,88 - 8,03 (2 H, m) 7,65 (1 H, d, J = 8,28 Hz) 7,02 - 7,17 (3 H, m) 5,90 (1 H, s) 5,15 (2 H, d, J = 2,01 Hz) 4,70 (1 H, d, J = 6,53 Hz) 3,44 (3 H, s) 3,42 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,36 (3 H, d, J = 6,53 Hz)
105		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	EM (ESI) 678,4 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,16 (1 H, s) 7,90 (1 H, d, J = 1,75 Hz) 7,78 (1 H, dd, J = 8,00, 2,00 Hz) 7,67 (1 H, dd, J = 9,88, 1,88 Hz) 7,46 - 7,54 (1 H, m) 6,89 - 7,05 (3 H, m) 6,07 (1 H, s) 5,11 (2 H, d, J = 1,75 Hz) 4,04 (2H, t, J = 12,4 Hz) 3,44 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 2,53 (3 H, s)
106		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol	EM (ESI) 630,4 [M+H] <sup>+</sup>

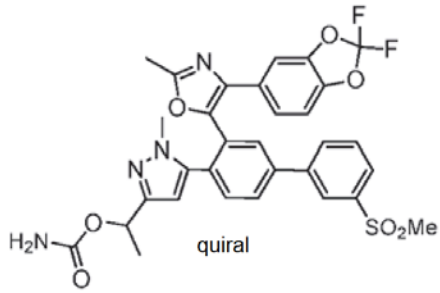
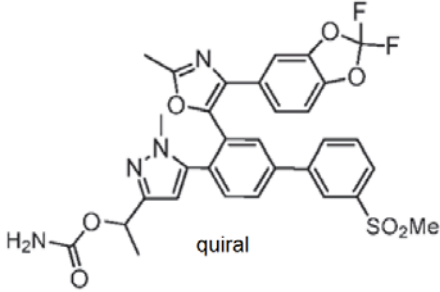
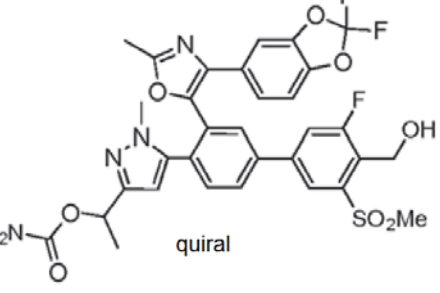
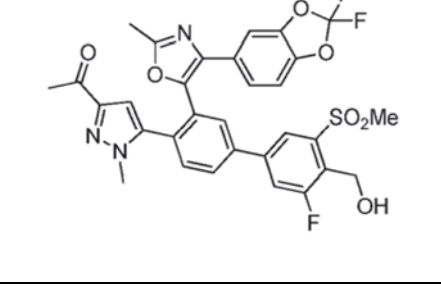
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
107		N-ciclopropil-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 633,2 [M+H] <sup>+</sup>
108		N-ciclopropil-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 681,2 [M+H] <sup>+</sup>
109		N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 647,2 [M+H] <sup>+</sup>
110		N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 695,2 [M+H] <sup>+</sup>
111		5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 675,0 [M+H] <sup>+</sup>
112		5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 723,0 [M+H] <sup>+</sup>
113		N-(terc-butil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 649,2 [M+H] <sup>+</sup>

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
114		N-( <i>tert</i> -butil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 697,2 [M+H] <sup>+</sup>
115		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo	EM (ESI) 651,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> <sup>D</sup> = -2 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 - 8,13 (3 H, m) 8,04 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Hz) 7,69 (1 H, d, <i>J</i> = 8,03 Hz) 7,28 (1 H, d, <i>J</i> = 8,53 Hz) 7,19 (1 H, d, <i>J</i> = 1,51 Hz) 7,01 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,28, 1,76 Hz) 5,84 (1 H, s) 5,54 (1 H, t, <i>J</i> = 5,2 Hz) 4,94 (2 H, dd, <i>J</i> = 5,27, 1,51 Hz) 4,06 (1H, c, <i>J</i> = 14,8 Hz), 3,43 (3 H, s) 3,38 (3 H, s), 2,46 (3 H, s) 1,36 (3 H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz)
116		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo	EM (ESI) 603,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> <sup>D</sup> = +2 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,29 (1 H, t, <i>J</i> = 1,63 Hz) 8,13 - 8,22 (2 H, m) 8,07 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Hz) 7,95 - 8,02 (1 H, m) 7,76 - 7,85 (1 H, m) 7,71 (1 H, d, <i>J</i> = 8,03 Hz) 7,31 (1 H, d, <i>J</i> = 8,53 Hz) 7,21 (1 H, d, <i>J</i> = 1,51 Hz) 7,03 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,28, 1,76 Hz) 5,85 (1 H, s) 4,09 (1 H, c, <i>J</i> = 7,28 Hz) 2,46 (3 H,s) 3,41 (3 H, s) 3,32 (3 H,s) 2,50 (3 H, s) 1,40 (3 H, d, <i>J</i> = 6,53 Hz)
117		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo	EM (ESI) 603,2 [M+H] <sup>+</sup> Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> <sup>D</sup> = -2 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,29 (1 H, t, <i>J</i> = 1,63 Hz) 8,13 - 8,22 (2 H, m) 8,05 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Hz) 7,95 - 8,02 (1 H, m) 7,75 - 7,85 (1 H, m) 7,69 (1 H, d, <i>J</i> = 8,03 Hz) 7,31 (1 H, d, <i>J</i> = 8,53 Hz) 7,21 (1 H, d, <i>J</i> = 1,51 Hz) 7,03 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,28, 1,76 Hz) 5,85 (1 H, s) 4,08 (1 H, c, <i>J</i> = 7,28 Hz) 2,46 (3 H,s) 3,41 (3 H, s) 3,32 (3 H,s) 2,50 (3 H, s) 1,40 (3 H, d, <i>J</i> = 6,53 Hz)

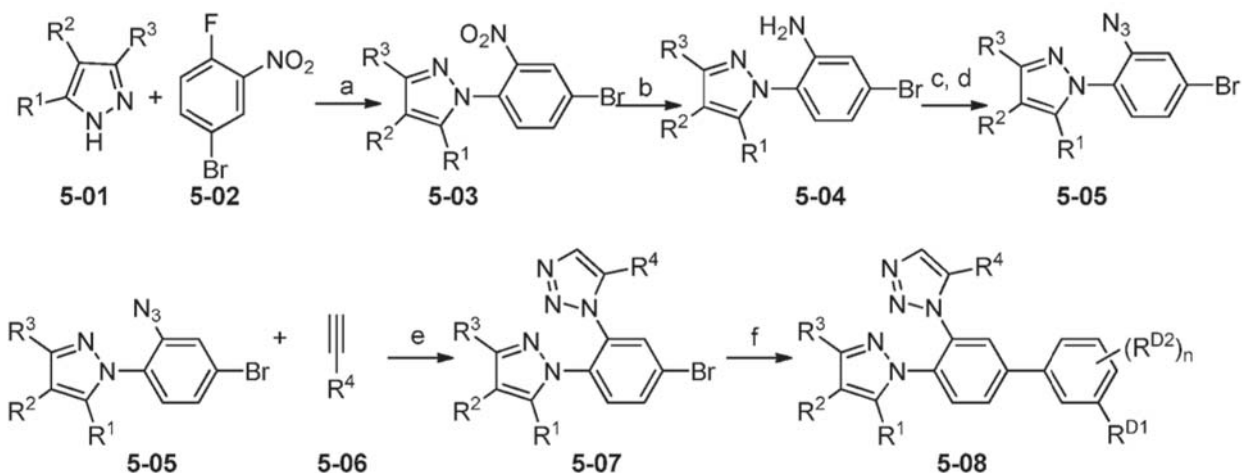


Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
118		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo	EM (ESI) 615,2 [M+H] <sup>+</sup>
119		2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida	EM (ESI) 607,2 [M+H] <sup>+</sup>
120		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol	EM (ESI) 670,2 [M+H] <sup>+</sup>
121		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol	EM (ESI) 622,2 [M+H] <sup>+</sup>
122		5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo	EM (ESI) 623,4 [M+H] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,13 (1 H, d, J = 1,25 Hz) 7,88 (1 H, d, J = 1,75 Hz) 7,80 (1 H, dd, J = 8,13, 1,88 Hz) 7,64 (1 H, dd, J = 9,88, 1,88 Hz) 7,48 - 7,55 (1 H, m) 7,05 - 7,13 (1 H, m) 6,93 - 7,04 (2 H, m) 6,27 (1 H, s) 5,10 (2 H, s) 3,53 - 3,61 (3 H, s) 3,29 (3 H, s) 2,50 (3 H, s)
123		5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo	EM (ESI) 575,2 [M+H] <sup>+</sup>

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
124		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
125		(3-cloro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 686,1 [M+H] <sup>+</sup>
126		4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida	
127		N-metil-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida	EM (ESI) 637,2 [M+H] <sup>+</sup>
128		2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida	EM (ESI) 646,9 [M+H] <sup>+</sup>
129		carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilo	EM (ESI) 637 [M+1] Rotación óptica específica: [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -24 (c 0,1, MeOH); RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,28 (1H, s), 8,12-8,17 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J = 8,00 Hz, 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,03 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,61 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,41 Hz, 1,62 Hz), 6,41 (2H, s a), 5,76 (1H, s), 5,48 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,30 (3H, s), 2,48 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,5 Hz).

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
130	 <p>quiral</p>	carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilo	EM (ESI) 637 [M+1] Rotación óptica específica: $[\alpha]^{25}_D = 22$ (c 0,1, MeOH)
131	 <p>quiral</p>	carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilo	EM (ESI) 686 [M+1] Rotación óptica específica: $[\alpha]^{25}_D = 27,2$ (c 0,1, MeOH)
132	 <p>quiral</p>	carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilo	EM (ESI) 686 [M+1] Rotación óptica específica: $[\alpha]^{25}_D = -10$ (c 0,1, MeOH)
133		1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona	EM (ESI) 640,51 [M+1]. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 8,24 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz), 8,13 (1 H, m), 7,98 - 8,02 (2 H, m), 7,64 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,08 (1 H, m), 6,96 - 7,03 (2 H, m), 6,29 (1 H, s), 5,16 (2 H, d, $J = 2$ Hz), 3,50 (3 H, s), 3,40 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 2,46 (3 H, s).

Esquema 5

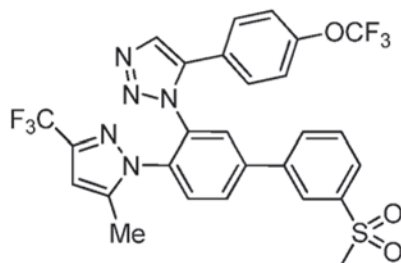


(a)  $K_2CO_3$ , DMF, 60 °C; (b)  $H_2$ ,  $PtO_2$ , EtOAc; (c)  $NaNO_2$  ac., HCl conc., 0 °C; (d)  $NaN_3$  ac., 0 °C; (e)  $Cp^*Ru(cod)Cl$ , THF; (f)  $ArB(OR)_2$ ,  $PdCl_2dppf$ ,  $K_2CO_3$  ac., 65 °C;

En general, los compuestos de triazol de fórmula 5-08 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 5. El pirazol sustituido 5-01 experimenta una reacción de  $S_NAr$  con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (5-02) en presencia de  $K_2CO_3$  en DMF para dar el nitrofenil pirazol (5-03). Entonces 5-03 se puede convertir en la anilina (5-04) por hidrogenación en presencia del catalizador de óxido de platino (IV). La anilina (5-04) se convierte en la azida (5-05) usando nitrito de sodio y azida sódica en condiciones ácidas. La azida 5-05 reacciona con el alquino (5-06) en presencia de cloruro de 1,5-ciclooctadieno(pentametilciclopentadienil)rutenio(II) ( $Cp^*Ru(COD)Cl$ ) para producir el triazol (5-07). El acoplamiento de Suzuki entre el bromuro de arilo (5-07) y un ácido aril borónico o éster borónico apropiado produce el producto (5-08).

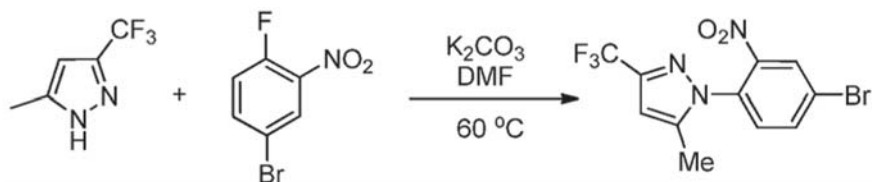
## Ejemplo 300

1-{3'-(metilsulfonil)-4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bifenil-3-il}-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol



## Ejemplo 300a

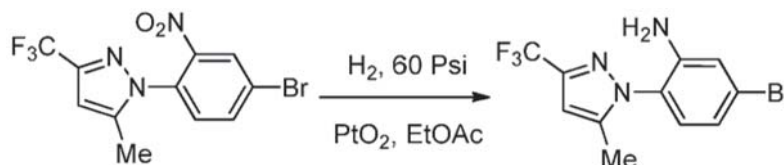
Preparación de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (150 g, 100 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (22 g, 100 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 g, 250 mmol) se pusieron en DMF (200 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se vertió en  $H_2O$  (200 ml) y se extrajo con  $Et_2O$  (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El producto en bruto se obtuvo en un rendimiento casi cuantitativo (37 g) y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (ESI) 351,1  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 300b

## Preparación de 5-bromo-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]anilina



5

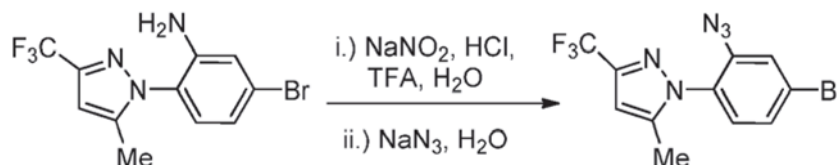
A un matraz Parr secado al horno purgado con N<sub>2</sub> se añadió el Ejemplo 300a (18 g, 51 mmol) y EtOAc (200 ml), seguido de PtO<sub>2</sub> (540 mg, 3 % en peso). El matraz se acopló a un Hidrogenador Agitador Parr, se vació y entonces se rellenó con H<sub>2</sub> a 60 psi tres veces. La presión de H<sub>2</sub> final se ajustó a 60 psi y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El sólido inorgánico se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de fase móvil de 10 - 25 % de EtOAc / Hx para dar el producto anilina (16 g, 49 mmol, 95 % de rendimiento). EM (ESI) 321,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 300c

15

## Preparación de 1-(2-azido-4-bromofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol



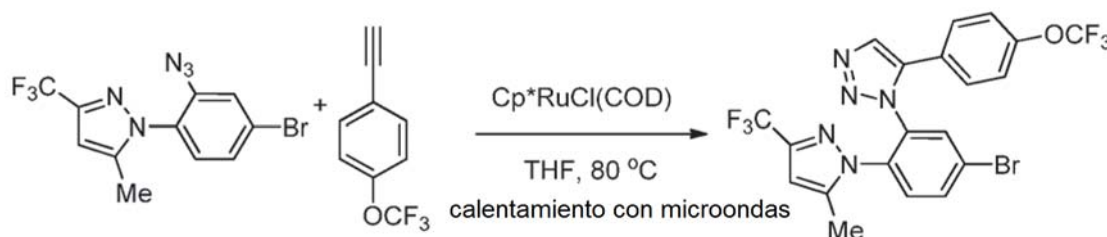
El Ejemplo 300b (8,1 g, 25 mmol) se disolvió en HCl concentrado (36 ml), H<sub>2</sub>O (27 ml) y TFA (18 ml) y el matraz se enfrió a 0 °C. Se añadió NaNO<sub>2</sub> (3,5 g, 51 mmol) disuelto en 18 ml de H<sub>2</sub>O, gota a gota a lo largo de 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución de NaN<sub>3</sub> (5,0 g, 61 mmol) en 15 ml de H<sub>2</sub>O, gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. A esta mezcla de reacción enfriada con un baño de agua enfriada con hielo se añadió NaHCO<sub>3</sub> lenta y cuidadosamente hasta que la misma fue neutra o débilmente básica. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (6,1 g, 70 % de rendimiento). El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20

25

## Ejemplo 300d

## Preparación de 1-[5-bromo-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol



35

A una solución de Ejemplo 300c (0,70 g, 2,0 mmol) y 1-etinil-4-(trifluorometoxi)benceno (0,75 g, 4,0 mmol) en THF anhidro (8 ml) se añadió Cp<sup>\*</sup>RuCl(COD) (77 mg, 0,20 mmol). El vial de reacción de microondas se purgó con gas nitrógeno y se calentó en microondas a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de fase móvil de 10 - 25 % de EtOAc / Hx para dar el compuesto del título (0,31 g, 0,59 mmol, 29 % de rendimiento). EM (ESI) 533 [M+H]<sup>+</sup>.

40

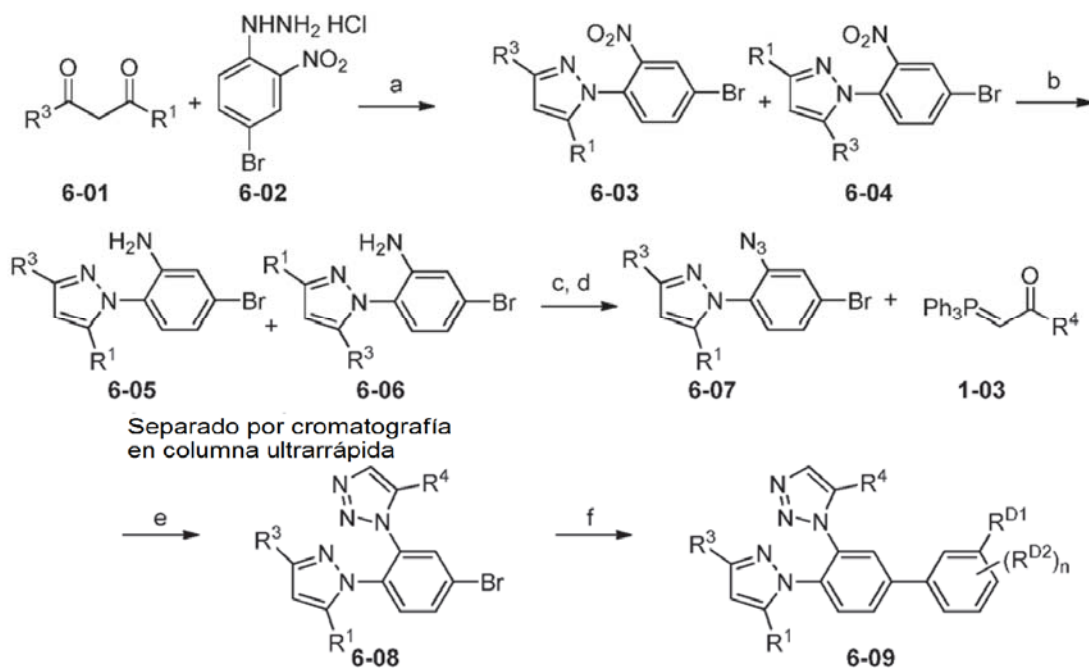
El Ejemplo 300 se preparó a partir del Ejemplo 300d y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37f. EM (ESI) 608,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,22 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 3H), 7,76-7,72 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 6,22 (s, 1H), 3,13 (s, 3 H), 1,93 (s, 3 H).

45

Los siguientes compuestos se fabricaron de una forma similar a la descrita en los procedimientos experimentales previos:

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
301		[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol	EM (ESI) 656,1 [M+H] <sup>+</sup>
302		[3-cloro-5-(metilsulfonyl)-4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol	EM (ESI) 673,1 [M+H] <sup>+</sup>
303		2-metil-2-{4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-il}propanamida	EM (ESI) 615,2 [M+H] <sup>+</sup>

### Esquema 6



5

(a) EtOH, reflujo; (b) H<sub>2</sub>, 60 psi, Pt/C dopado con V; (c) NaNO<sub>2</sub> ac., TFA, HCl conc., 0 °C; (d) NaN<sub>3</sub> ac., 0 °C; (e) tolueno, reflujo; (f) ArB(OR)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., 65 °C;

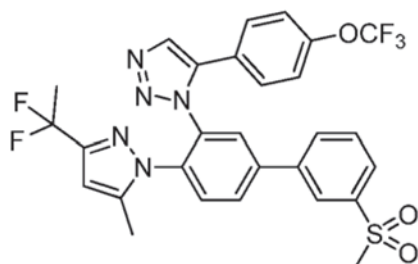
En general, los compuestos de triazol de fórmula 6-09 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 6. La diona 6-01 y un clorhidrato de (4-bromo-2-nitrofenil)hidrazina se calentaron a reflujo en EtOH para dar los regioisómeros de pirazol 6-03 y 6-04. La mezcla de nitrofenil pirazoles (6-03) y (6-04) se convirtieron en

10

anilinas (6-05) y (6-06) por hidrogenación en presencia de Pt/C dopado con catalizador de vanadio. Los dos isómeros 6-05 y 6-06 se separan por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice. La anilina 6-05 se convierte en la azida 6-07 usando nitrito de sodio y azida sódica en condiciones ácidas. La azida (6-07) reacciona con el fosforano 1-03 en presencia de catalizador Cp<sup>\*</sup>RuCl(COD) para producir el triazol 6-08. El acoplamiento mediado por paladio entre el bromuro de arilo (6-08) con el éster o ácido aril borónico produce el producto (6-09).

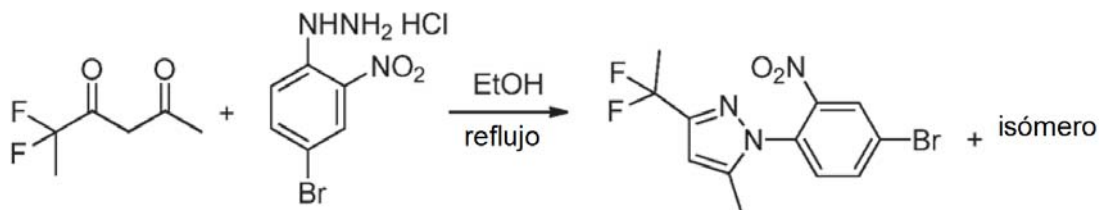
## Ejemplo 304

1-{4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol



## Ejemplo 304a

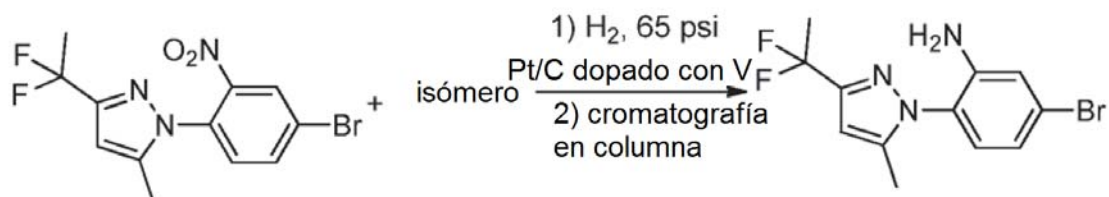
Preparación de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol



A una solución de 5,5-difluorohexano-2,4-diona (1,7 g, 11 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió clorhidrato de (4-bromo-2-nitrofenil)hidrazina (3,0 g, 11 mmol). El recipiente de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una mezcla del compuesto del título y su isómero de pirazol. El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo 304b

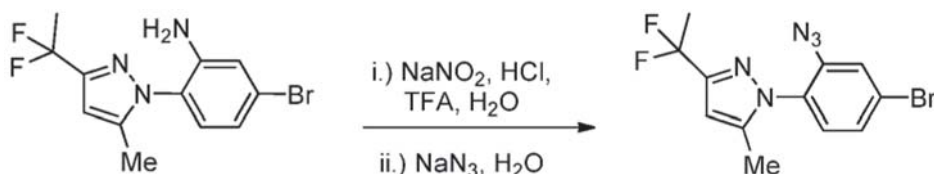
Preparación de 5-bromo-2-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]anilina



A un matraz Parr secado al horno purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una mezcla de producto en bruto del Ejemplo 304a (1,7 g, 4,9 mmol) y DCM (25 ml), seguido de Pt/C dopado con vanadio (1,0 g). El matraz se acopló a un Hidrogenador Agitador Parr, se vació y se rellenoó con H<sub>2</sub> a 65 psi tres veces. La presión de H<sub>2</sub> final se ajustó a 65 psi y el recipiente de reacción se agitó durante 4 h. El sólido inorgánico se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de fase móvil de 10 - 20 % de EtOAc / Hx para dar el isómero deseado (0,42 g, 1,3 mmol, 28 % de rendimiento). EM (ESI) 317,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 304c

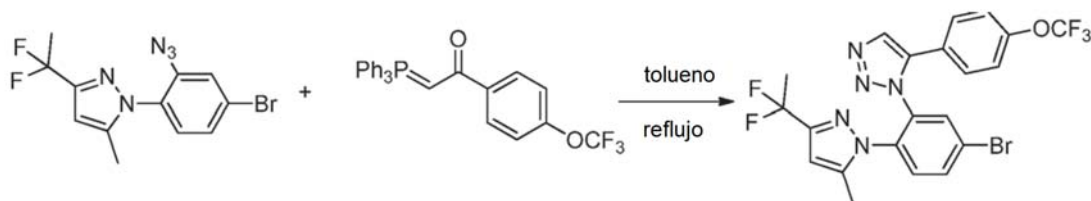
Preparación de 1-(2-azido-4-bromofenil)-3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol



El Ejemplo 304b (0,42 g, 1,3 mmol) se puso en HCl concentrado (1,0 ml) y TFA (5,0 ml) y el recipiente de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió NaNO<sub>2</sub> (0,19 g, 2,7 mmol) disuelto en 1,0 ml de agua lentamente a lo largo de 15 min y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió una solución de NaN<sub>3</sub> (0,26 g, 4,0 mmol) en agua (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Al recipiente de reacción enfriado, se añadió NaHCO<sub>3</sub> lentamente hasta que la mezcla fue neutra o débilmente básica. La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (0,45 g, 1,2 mmol). El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

## Ejemplo 304d

Preparación de 1-{5-bromo-2-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]fenil}-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,3-triazol



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, El Ejemplo 1c (0,62 g, 1,3 mmol) y el Ejemplo 304c (0,45 g, 1,3 mmol) se pusieron en tolueno anhidro (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de fase móvil de 10 - 20 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 0,95 mmol, 71 % de rendimiento). EM (ESI) 529,1 [M+H]<sup>+</sup>.

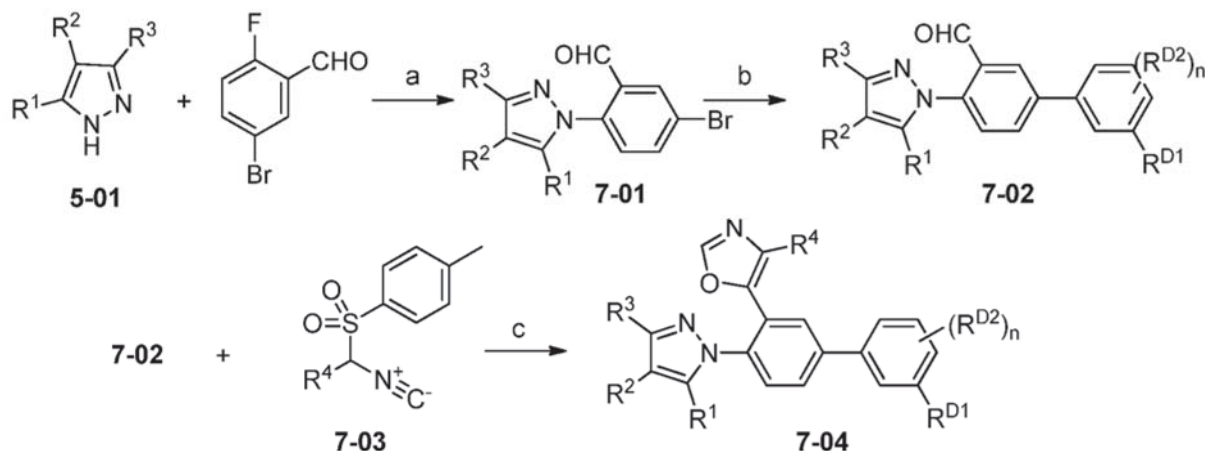
El Ejemplo 304 se preparó a partir del Ejemplo 304d y ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1j. EM (ESI) 603,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,86 (t, J<sub>HF</sub> = 18,49 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar a la descrita en los procedimientos experimentales previos:

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Ion Molecular
305		{4'-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol	EM (ESI) 652,1 [M+H] <sup>+</sup> .
306		1-{4-[5-(1,1-difluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il}-5-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-1,2,3-triazol	EM (ESI) 604,1 [M+H] <sup>+</sup> .



Esquema 7



(a)  $K_2CO_3$ , DMF, 60 °C; (b)  $ArB(OH)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)$ ,  $K_2CO_3$  ac. 65 °C; (c)  $K_2CO_3$ , MeOH, DME, 50 °C.

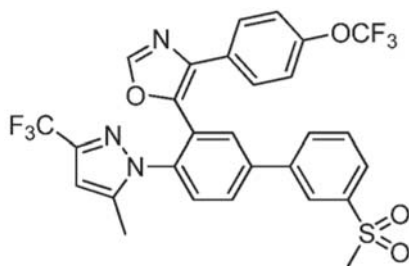
5 En general, los 4,5-di-ariloxazoles 7-04 se pueden sintetizar siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 7. El pirazol (5-01) experimenta una reacción de  $S_NAr$  con un 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en presencia de  $K_2CO_3$  en DMF para dar el 4-bromofenil pirazol (7-01), que experimenta un acoplamiento mediado por paladio con un éster o ácido aril borónico para producir el producto (7-02). El aldehído (7-02) reacciona con un isocianuro de tosilmetilo apropiadamente sustituido (7-03) para dar el 4,5-di-ariloxazol (7-04).

10 Los compuestos de la invención tales como Ejemplo 308 y 309 se prepararon a partir de un intermedio apropiadamente sustituido 7-01 (Esquema 7) e intermedios apropiadamente sustituidos 3-08 (Esquema 3), usando la síntesis previamente descrita en el Esquema 3 (etapas g-j). Como alternativa, se prepararon compuestos de la invención tales como el Ejemplo 310 y 311 a partir de un intermedio apropiadamente sustituido 7-01 y los procesos químicos descritos en el Esquema 4.

15

Ejemplo 307

5-{3'-(metilsulfonyl)-4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bifenil-3-il}-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-oxazol

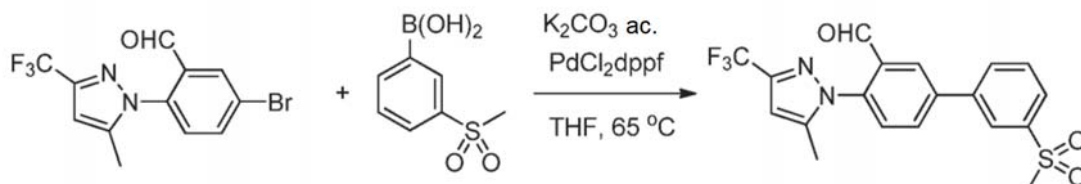


20

Ejemplo 307a

Preparación de 4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-carbaldehído

25



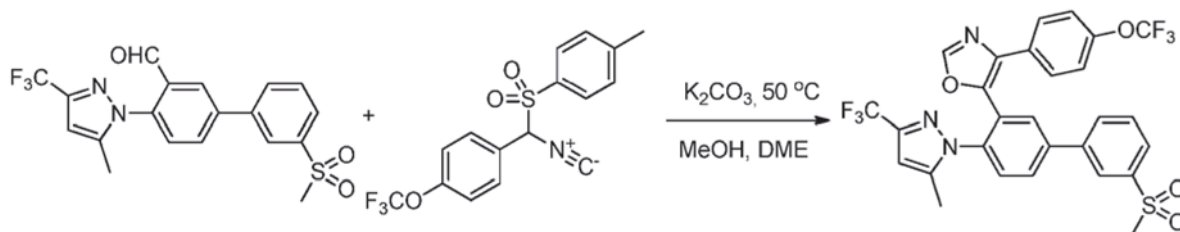
30 Se preparó 5-bromo-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído a partir de 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído usando procedimientos similares al Ejemplo 128a.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, 5-bromo-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído (11 g, 32 mmol), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (7,0 g, 35 mmol),  $K_2CO_3$  (13 g, 96 mmol) y  $PdCl_2(dppf)$  (2,6 g, 3,2 mmol) se pusieron en THF (110 ml) y agua (10 ml). El recipiente de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h. La

mezcla enfriada se filtró a través de una capa de Celite, se diluyó con EtOAc (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de fase móvil de 30 - 60 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (9,1 g, 24 mmol, 75 % de rendimiento). EM (ESI) 409,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 307b

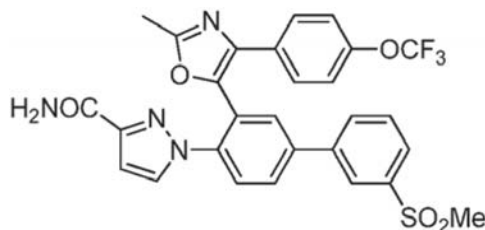
Preparación de 5-{3'-(metilsulfonyl)-4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bifenil-3-il}-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-oxazol



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el Ejemplo 307a (150 mg, 0,37 mmol) y 1-(isociano(4-(trifluorometoxi)fenil)metilsulfonyl)-4-metilbenceno (650 mg, 1,8 mmol) se pusieron en MeOH (6 ml) y DME (2 ml). El recipiente de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,052 mmol, 14 % de rendimiento). EM (ESI) 608,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,92 (m, 2 H), 7,84 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H).

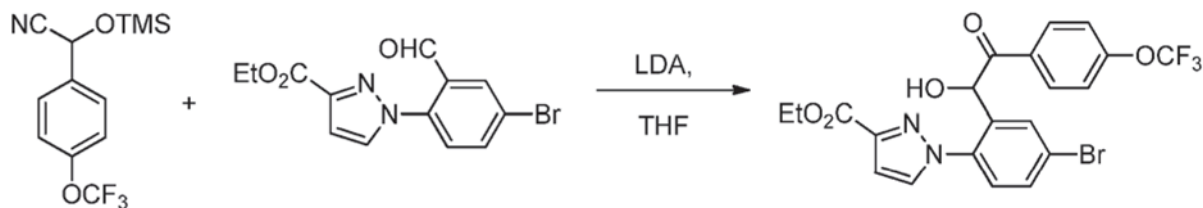
## Ejemplo 308

1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



## Ejemplo 308a

Preparación de 1-(4-bromo-2-(1-hidroxi-2-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

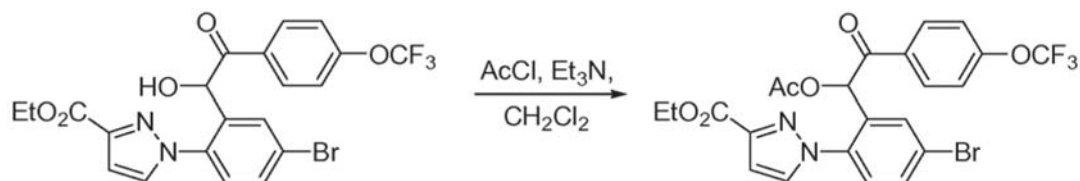


Se preparó 1-(4-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo a partir de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído usando procedimientos similares al Ejemplo 309a.

A una solución de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetronitrilo (preparado mediante un procedimiento similar al Ejemplo 45a) (0,50 g, 1,7 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió LDA (solución 2,0 M en THF, 1,3 ml, 2,6 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, y entonces se añadió una solución de 1-(4-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,7 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, entonces se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (20 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se usó sin purificación adicional (860 mg, 1,7 mmol). EM (ESI) 513,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 308b

Preparación de 1-(2-(1-acetoxi-2-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



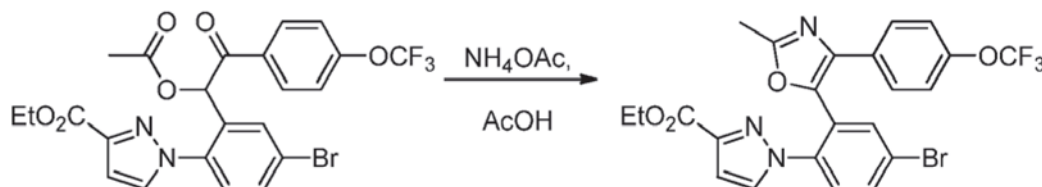
5

A una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 308a (0,86 g, 1,7 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,93 ml, 6,7 mmol) en DCM (25 ml) se añadió AcCl (0,24 ml, 3,4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró en un matraz de fondo redondo y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se usó sin purificación adicional (880 mg, 1,6 mmol). EM (ESI) 555,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 308c

15 Preparación de 1-(4-bromo-2-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



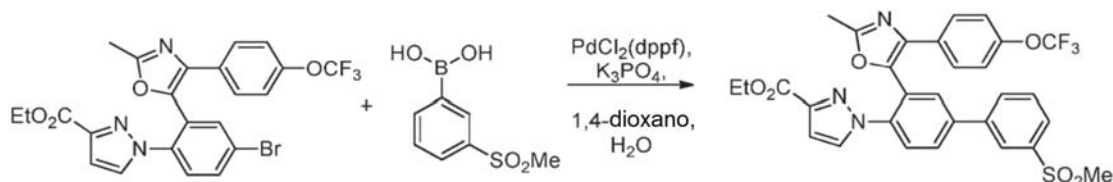
20

Se añadió acetato de amonio (1,2 g, 16 mmol) a una solución de Ejemplo 308b (0,88 g, 1,6 mmol) en AcOH (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 3 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g), se neutralizó con NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 20 - 25 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,13 mmol, 8 % de rendimiento). EM (ESI) 536,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 308d

30 Preparación de 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



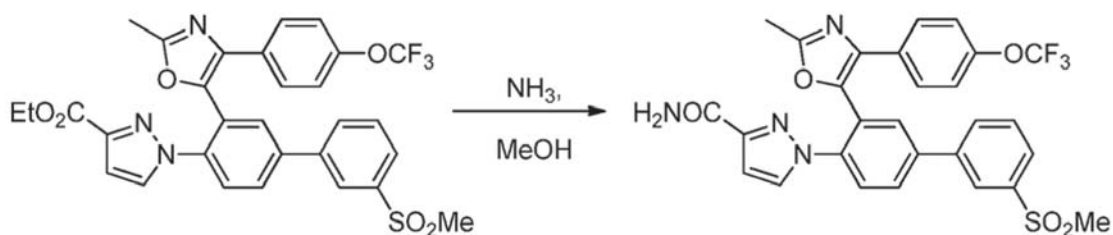
35

En un tubo cerrado herméticamente, el Ejemplo 308c (70 mg, 0,13 mmol), ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (34 mg, 0,17 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (110 mg, 0,52 mmol) se llevaron a una solución en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min antes de que se añadiera PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7,6 mg, 10 μmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> de 4 g usando el gradiente de fase móvil de 50 - 60 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,065 mmol, 50 % de rendimiento). EM (ESI) 612,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 308

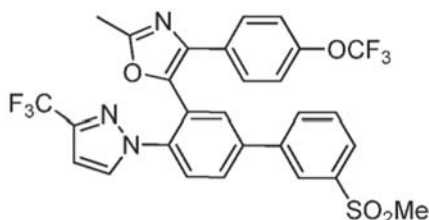
45 Preparación de 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



En un tubo cerrado herméticamente, El Ejemplo 308d (40 mg, 0,065 mmol) y amoniaco metanólico (2,0 ml, 20 mmol, solución 10 M) se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa [Columna: SUNFIRE C18, 19 x 150 mm, 5 micrómetros, Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua: MeCN (90 : 10), Fase móvil B: MeCN] para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 0,042 mmol, 65 % de rendimiento). EM (ESI) 583,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,29 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,14 - 8,18 (m, 3 H), 7,91-7,97 (m, 2 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H), 7,44 - 7,47 (m, 2 H), 7,24 - 7,28 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

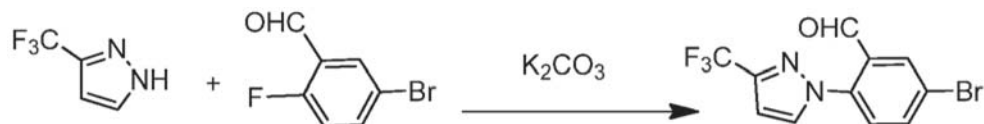
Ejemplo 309

2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol



Ejemplo 309a

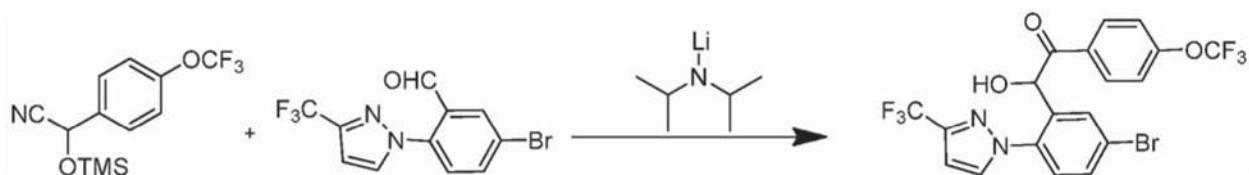
Preparación de 5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído



Una mezcla de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (30 g, 220 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (53,7 g, 265 mmol) y carbonato potásico (76 g, 551 mmol) en DMF (400 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se evaporaron a alto vacío para retirar el DMF, y el residuo se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando Sílice (230-400 de malla) eluyendo con 5 % de EtOAc/éter de pet. para dar / obtener 45 g del compuesto del título. EM (ESI) 319/321 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,94 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 309b

Preparación de 2-(5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona



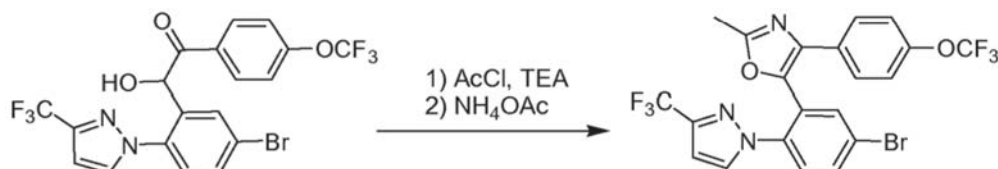
A una solución enfriada a -78 °C de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1,0 g, 3,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2,25 ml, 4,49 mmol) gota a gota en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, y se añadió una solución de 5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído (1,16 g, 3,63 mmol) disuelto en THF (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, y entonces se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó

mediante la adición de HCl 1 N (40 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 1,5 g de producto en bruto en forma de un aceite de color pardo pálido. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) 509,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 309c

*Preparación de 5-(5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol*



10

A una mezcla de 2-(5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona (50 g, 98 mmol) y trietilamina (55 ml, 390 mmol) en DCM (1 l) se añadió cloruro de acetilo (14,0 ml, 196 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo pálido. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) 551,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Una mezcla de 1-(5-bromo-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (35 g, 63,5 mmol) y acetato amónico (48,9 g, 635 mmol) recogida en ácido acético (630 ml) se agitó a 125 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La masa de reacción se concentró a alto vacío para retirar el ácido acético en exceso, y se vertió en hielo con NaOH al 10 % (el pH se ajustó a 7-8). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con purificación en columna para proporcionar 20 g del compuesto del título. EM (ESI) 532,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 1,2,2,4 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H).

20

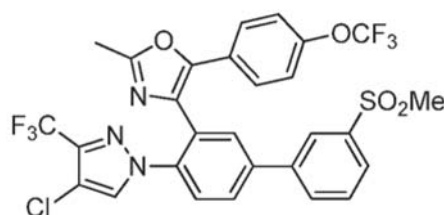
25

El Ejemplo 309 se preparó a partir del Ejemplo 309c usando procedimientos similares al Ejemplo 1j. EM (ESI) 608,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,20 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,08-7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)

30

Ejemplo 310

35

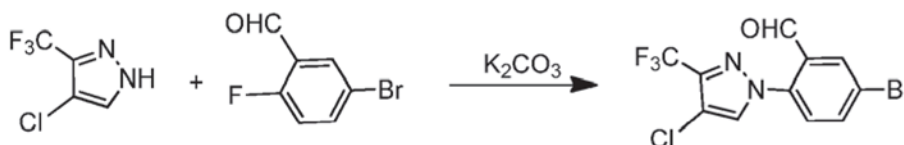


*4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol*

40

Ejemplo 310a

*Preparación de 5-bromo-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído*



45

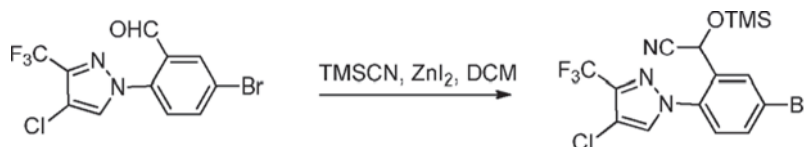
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (5,0 g, 29 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (6,5 g, 32 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,1 g, 58 mmol) en MeCN (70 ml) para dar una suspensión de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró hasta dar un volumen pequeño en un rotavapor, y entonces se añadieron 200 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos

50

se lavaron con H<sub>2</sub>O y NaCl sat. La solución orgánica se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 5 %-15 % de acetato de etilo-éter de pet. para proporcionar 6,9 g de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,96 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

## Ejemplo 310b

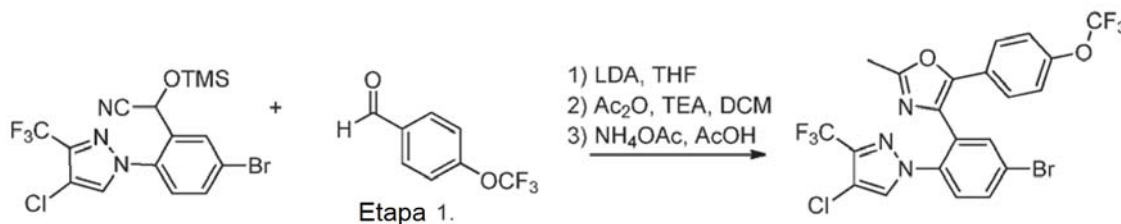
Preparación de 2-(5-bromo-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo



A una solución agitada del Ejemplo 310a (1,0 g, 2,8 mmol) en DCM (16,6 ml) se añadió yoduro de zinc (0,018 g, 0,057 mmol) y TMS-CN (0,425 ml, 3,39 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM (2 x 10 ml). El disolvente se concentró sobre el rotavapor con una temperatura de baño de agua de 40 °C, seguido de secado al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 2,6 mmol) en forma de un líquido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,01 (s, 9H).

## Ejemplo 310c

Preparación de 4-(5-bromo-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol

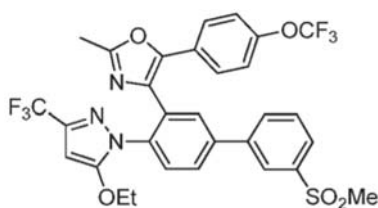


El Ejemplo 310b (0,6 g, 1,3 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco, y entonces se añadió LDA (0,93 ml, 1,8 mmol) durante 5 min gota a gota. Después de 30 min. de agitación a 78 °C, se añadió 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,302 g, 1,59 mmol) en 8 ml de THF gota a gota mediante una jeringa durante 5 min. Entonces se retiró el baño de hielo seco, y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Se añadieron 50 ml de solución acuosa de HCl al 10 % y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O, las capas se separaron y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron encima mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron con un rotavapor. Al residuo en bruto en un matraz de fondo redondo se añadió DCM (20 ml), y el matraz se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (0,308 ml, 2,21 mmol) a la mezcla de reacción lentamente. La mezcla se agitó durante 30 min, entonces se añadió Ac<sub>2</sub>O (0,125 ml, 1,32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se cargó con 45 ml de H<sub>2</sub>O y DCM. Las capas se separaron y el agua se lavó con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo vacío reducido para proporcionar el acetato en bruto, EM (ESI) 585,2, 587,2 [M+H]<sup>+</sup>. El residuo en bruto y acetato amónico (0,790 g, 10,2 mmol) se cargaron en un recipiente de reacción en AcOH (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 105 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y entonces el AcOH se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y la mezcla se vertió en una solución de NaOH 2 M enfriada (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo vacío reducido para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice [230-400 nm] y se eluyó con un gradiente de 10 %-60 % de EtOAc-éter de pet. para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 0,237 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. EM (ESI) 566,2, 568,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 310 se preparó a partir del Ejemplo 310c usando procedimientos similares al Ejemplo 1j, excepto por que se usó dioxano/agua como disolvente. EM (ESI) 642,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,30 (m, 1 H), 8,02 - 8,14 (m, 4 H) 7,90 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2 H), 7,37 - 7,40 (m, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H).

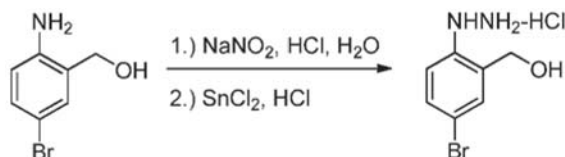
## Ejemplo 311

4-(4-(5-etoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol



## Ejemplo 311a

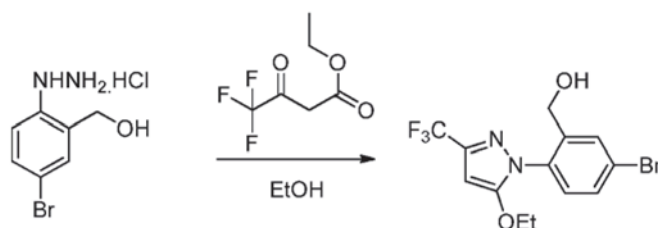
## 5 Preparación de clorhidrato de (5-bromo-2-hidrazinilfenil)metanol



10 A una solución enfriada (-10 °C) de (2-amino-5-bromofenil)metanol (11 g, 54 mmol) en HCl 6 N (100 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (4,1 g, 60 mmol) en agua (15 ml) gota a gota durante 20 min, al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción de -5 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se añadió gota a gota a una solución de cloruro de estaño (II) (21 g, 110 mmol) en HCl (37 %, 250 ml) a -15 °C a lo largo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y entonces se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 g, 41 mmol, 76 % de rendimiento). EM (ESI) 219,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 311b

## 20 Preparación de (5-bromo-2-(5-etoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metanol

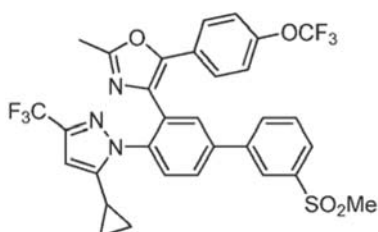


25 A una solución de Ejemplo 311a (3,0 g, 12 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (2,2 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 20 - 40 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título, (2,2 g, 6,0 mmol, 51 % de rendimiento) EM (ESI) 367,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30 El Ejemplo 311 se preparó a partir del Ejemplo 311b usando procedimientos similares a los del Ejemplo 62 y el Ejemplo 310. EM (ESI) 652,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,26 (t, 1 H, J = 1,63 Hz), 7,98 - 8,08 (m, 4 H), 7,78 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,71 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,19 (d, 2 H, J = 8,03 Hz), 5,88 (s, 1 H), 3,96 (c, 2 H, J = 7,03 Hz), 3,21 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 3 H).

## 35 Ejemplo 312

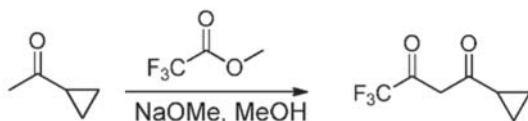
## 4-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol



40

## Ejemplo 312a

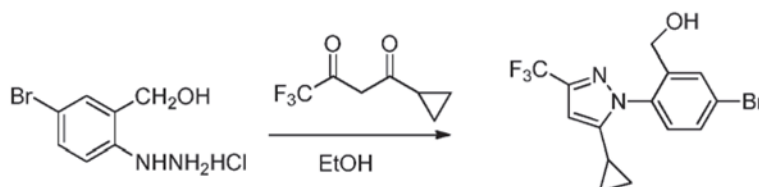
Preparación de 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona



A una mezcla de 1-ciclopropilacetona (15 g, 180 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (34 g, 270 mmol) en MeOH (180 ml) se añadió NaOMe (9,6 g, 180 mmol) en MeOH (180 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (250 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron en un matraz de fondo redondo y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (7,2 g, 40 mmol, 22 % de rendimiento). GCMS 180,1.

## Ejemplo 312b

Preparación de (5-bromo-2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metanol

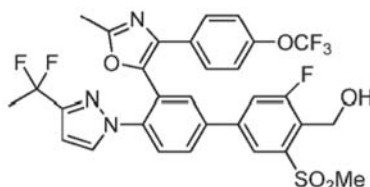


En un tubo cerrado herméticamente, el Ejemplo 312a (1,5 g, 5,9 mmol) y el Ejemplo 311a (2,6 g, 15 mmol) se pusieron en EtOH (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo pálido. El residuo en bruto se purificó por cromatografía a través de una columna de SiO<sub>2</sub> usando la fase móvil de 5 % de EtOAc / Hx para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 3,5 mmol, 59 % de rendimiento). El regioisómero se confirmó por análisis de rayos X de monocristal. EM (ESI) 361,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,33 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 0,93 - 1,04 (m, 2H), 0,74 - 0,82 (m, 2H).

El Ejemplo 312 se preparó a partir del Ejemplo 312b usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 62, Ejemplo 310. EM (ESI) 648,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,25 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,01-8,07 (m, 4 H), 7,76-7,81 (m, 2 H), 7,50-7,52 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 1,52-1,56 (m, 1H), 0,87-0,92 (m, 2H), 0,61-0,65 (m, 2 H).

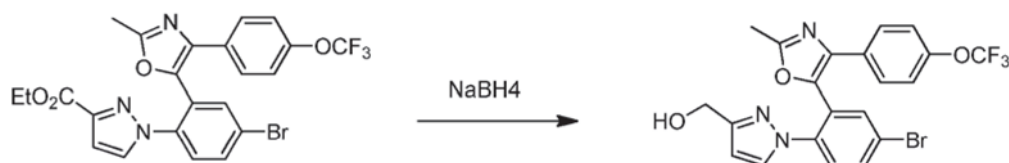
## Ejemplo 313

(4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol



## Ejemplo 313a

Preparación de (1-(4-bromo-2-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol





El Ejemplo 336c (0,35 g, 0,65 mmol) se recogió en EtOH (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de reacción. El recipiente se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (0,494 g, 13,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 h. El disolvente se retiró bajo vacío. Se añadieron una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (50 ml) y EtOAc al residuo y las capas se separaron. El agua se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de sílice de 12 g) eluyendo con 40-60 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,25 g, 0,506 mmol). EM (ESI) 496,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,71 (t, J = 6 Hz, 1H).

El Ejemplo intermedio 313a se usó para fabricar compuestos de la invención mediante modificaciones adicionales como se describe en la patente (por ejemplo, el Ejemplo 1j) y transformaciones químicas convencionales conocidas por los expertos en la materia.

#### Ejemplo 313b

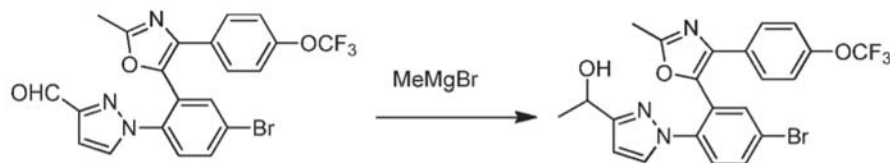
*Preparación de 1-(4-bromo-2-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído*



El Ejemplo 313a (0,45 g, 0,91 mmol) se recogió en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de reacción. El recipiente se enfrió a 0 °C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,579 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después de ese tiempo, la TLC indicó que se había consumido el material de partida. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna CombiFlash® (columna de sílice de 40 g) eluyendo con 10-30 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,43 g, 0,87 mmol). EM (ESI) 494,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,70 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

#### Ejemplo 313c

*Preparación de 1-(1-(4-bromo-2-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)etanol*

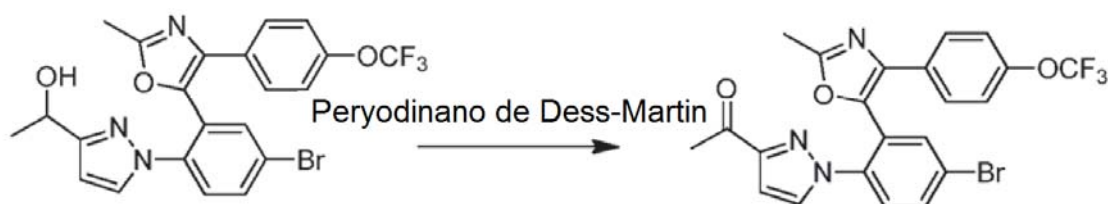


El Ejemplo 313b (0,3 g, 0,6 mmol) se recogió en THF (25 ml) en un recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió MeMgBr (solución 3,0 M en éter dietílico) (1,62 ml, 4,88 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (0,3 g, 0,6 mmol). EM (ESI) 508,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,79-7,82 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 1,8, 8 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

El Ejemplo intermedio 313c se usó para fabricar compuestos de la invención mediante modificaciones adicionales como se describe en la patente (por ejemplo, el Ejemplo 1j) y transformaciones químicas convencionales conocidas por los expertos en la materia.

#### Ejemplo 313d

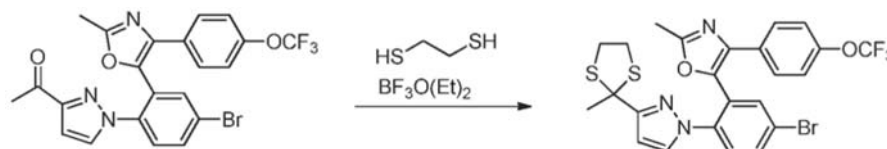
*Preparación de 1-(1-(4-bromo-2-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)etanol*



El Ejemplo 313c (0,2 g, 0,4 mmol) se recogió en DCM (25 ml) en un recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,23 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna CombiFlash® (columna de sílice de 12 g) eluyendo con 10-30 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,16 g, 0,32 mmol). EM (ESI) 506,0, 507,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 1,9 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 313e

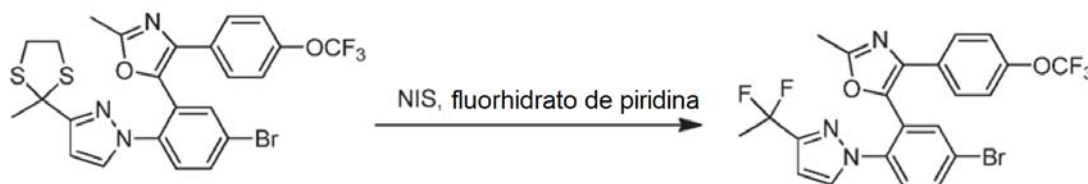
Preparación de 5-(5-bromo-2-(3-(2-metil-1,3-ditiolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol



El Ejemplo 313d (0,2 g, 0,4 mmol) se recogió en DCE (15 ml) en un recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió etano-1,2-ditioil (0,066 ml, 0,79 mmol) seguido de la adición gota a gota de eterato de trifluoruro de boro (0,20 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (0,22 g, 0,32 mmol). EM (ESI) 582,4, 584,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,79-7,81 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1, 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 1, 8,8 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 3 Hz, 1H), 3,43 (s, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Ejemplo 313f

Preparación de 5-(5-bromo-2-(3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol

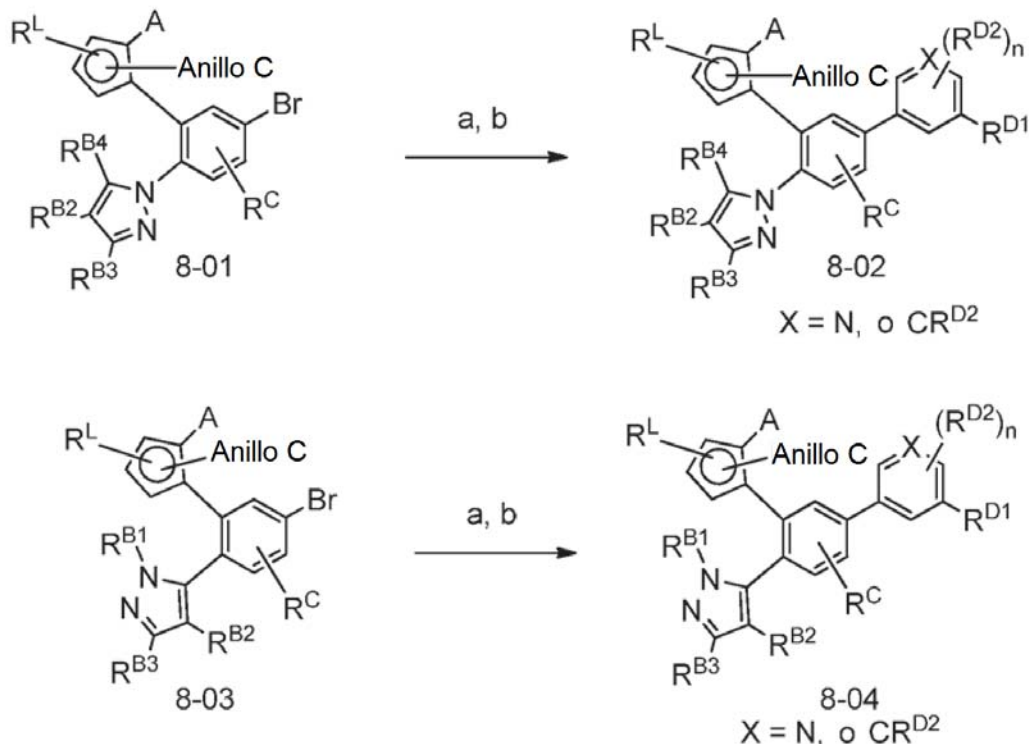


Se recogió N-yodosuccinimida (0,220 g, 0,979 mmol) en DCE (5 ml) en un recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió fluorhidrato de piridina (70 % de fluoruro de hidrógeno, 30 % de piridina, 0,141 ml, 1,14 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió una solución de Ejemplo 313e (0,19 g, 0,33 mmol) en DCE (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, y entonces se calentó hasta 10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 %, las fracciones orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna CombiFlash® (columna de sílice de 12 g) eluyendo con 10-20 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,065 g, 0,092 mmol). EM (ESI) 528,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,84 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,78 (t, J = 18,4 Hz, 3H).

Ejemplo 313 se preparó a partir del Ejemplo 313f usando procedimientos similares al Ejemplo 1j, excepto por que se usó dioxano/agua como disolvente y se usó K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base. EM (ESI) 652,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 1,8 Hz, 10,6 Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,65 (d, J =

2,4 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,17 (dd,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,39 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,76-1,85 (t,  $J = 18,2$  Hz, 3H). RMN  $^{19}\text{F}$ : -59,41, -86,16 y -115,54 ppm.

### Esquema 8

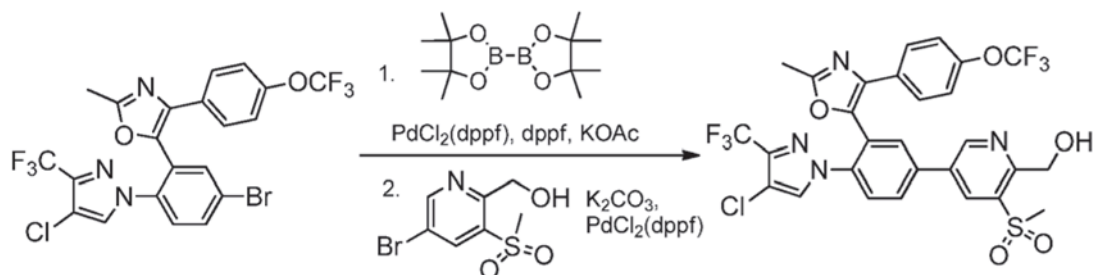


5 (a) bis(pinacolato)diboro,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , dppf, KOAc, DMF, 100 °C (b) bromuro de fenilo o de piridilo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , dioxano,  $\text{H}_2\text{O}$ , 80 °C.

10 Los compuestos de la invención, también se pueden preparar haciendo reaccionar los bromuros 8-01 y 8-03 con bis(pinacolato)diboro con condiciones apropiadas de acoplamiento de paladio, tal como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  con una base tal como KOAc en DMF para formar los intermedios de boronato. Estos boronatos se podrían purificar o usar directamente en acoplamiento de paladio con un bromuro de fenilo o de piridilo sustituido para producir 8-02 y 8-03. En el Esquema 8 se ilustra un isómero de piridina, pero se pueden usar procesos químicos similares para formar otros análogos de piridina de la invención.

15 Ejemplo 314

20 (5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-3-(metilsulfonil)piridin-2-il)metanol



25 Se preparó 5-(5-bromo-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol mediante métodos descritos en la invención tales como los del Ejemplo 309.

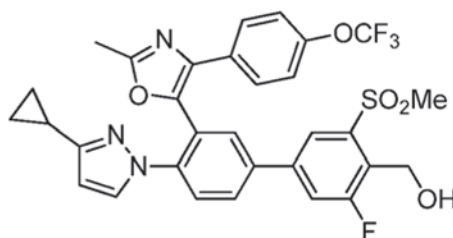
A la solución de color amarillo de 5-(5-bromo-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol (200 mg, 0,35 mmol) en DMF (4 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (134 mg, 0,529

mmol) y acetato potásico (104 mg, 1,06 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y entonces se añadieron DPPF (11 mg, 0,021 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15 mg, 0,021 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 min. El tubo de presión se cerró y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (1 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto gomoso de color pardo que contenía 5-(2-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol (410 mg, EM (ESI) 614,2 [M+1]) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del material en bruto (200 mg, 0,326 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió (5-bromo-3-(metilsulfonyl)piridin-2-il)metanol (87 mg, 0,33 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0,978 mmol) y agua (1,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, y entonces se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7,15 mg, 9,78 μmol). El tubo de presión de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 min, y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. El recipiente se enfrió a ta, y la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (1 x 20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido gomoso de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de sílice de 40 g) (50:50;EtOAc:Hexano) seguido de purificación de fase inversa para proporcionar 5,5 mg de un sólido de color blanco. EM (ESI) 672,8 [M+H]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,07 - 8,12 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,18 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H).

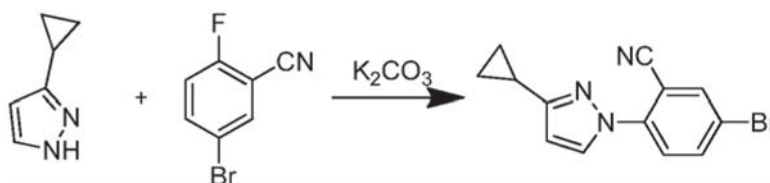
#### Ejemplo 315

(4'-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol



#### Ejemplo 315a

Preparación de 5-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 3-ciclopropil-1H-pirazol (2,0 g, 18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,1 g, 37 mmol) y 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3,7 g, 18 mmol) en DMF (15 ml) para dar una suspensión de color amarillo. Entonces la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. El DMF en exceso se destiló de la mezcla a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 25 ml). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 2 %-10 % de acetato de etilo-éter de pet. para proporcionar un sólido de color blanco (3,7 g, 12 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2, 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,86 (m, 2H).

#### Ejemplo 315b

Preparación de 5-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)benzaldehído

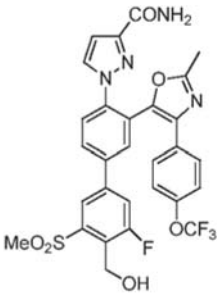
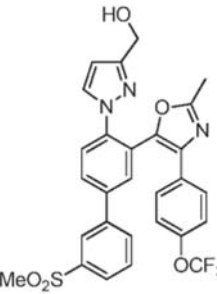
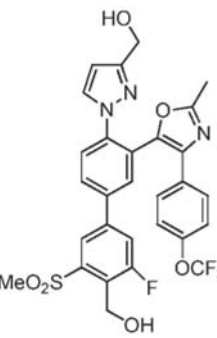
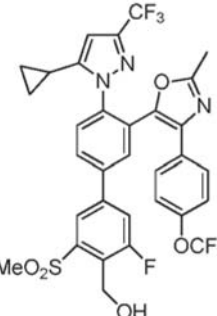
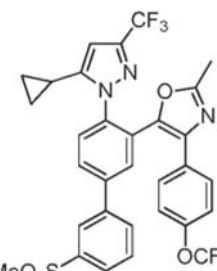


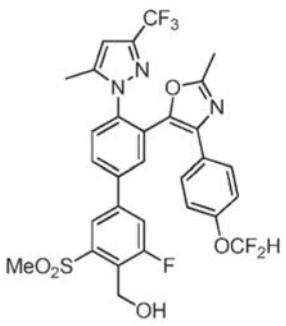
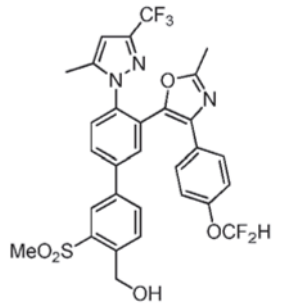
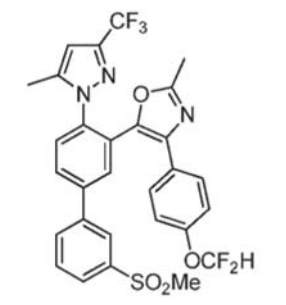
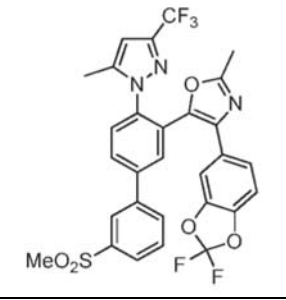
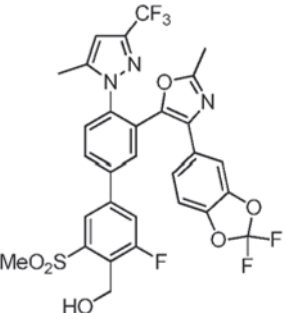
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 5-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (2,5 g, 8,7 mmol) en DCM (150 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió DIBAL-H (17,3 ml, 17,3 mmol) gota a gota durante 20 min a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se inactivó con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (40 ml), y se añadió DCM (200 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se lavó con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con 2 %-20 % de EtOAc y éter de pet. para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 2,06 mmol). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10,08 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 2, 8,4$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,23 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

15 El Ejemplo 315 se preparó a partir del Ejemplo 315b usando procedimientos similares al Ejemplo 308 y 309. EM (ESI) 628,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  ppm 8,21 (1H, d,  $J = 1,1$  Hz), 7,97 - 8,04 (2H, m), 7,88 (1H, dd,  $J = 10,54, 1,88$  Hz), 7,69 - 7,77 (1H, m), 7,32 - 7,47 (3H, m), 7,16 (2H, dd,  $J = 8,94, 0,97$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 2,51$  Hz), 5,14 (2H, d,  $J = 1,95$  Hz), 3,40 (3H, s), 2,56 (3H, s), 1,80 (1H, s), 0,83 - 0,93 (2 H, m), 0,53 - 0,63 (2 H, m).

20 Los siguientes compuestos se fabricaron de una forma similar a la descrita en los procedimientos experimentales previos:

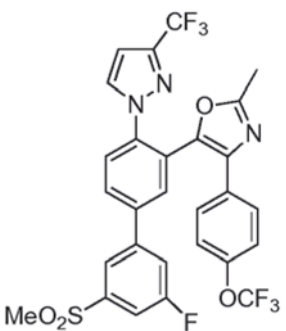
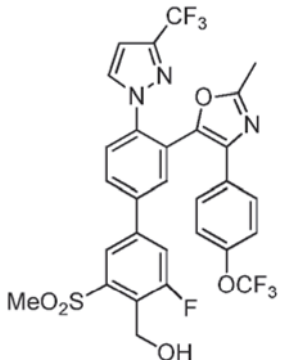
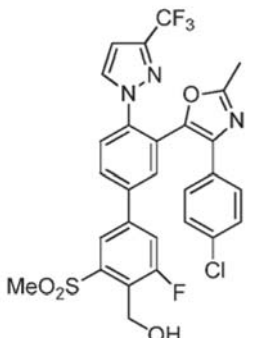
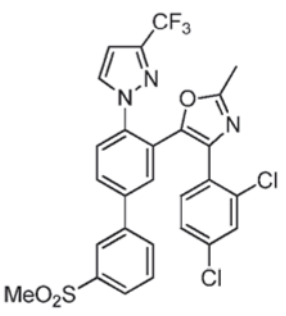
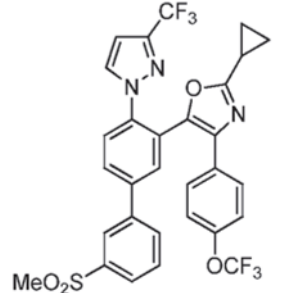
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
316		2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 598,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
317		2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 646,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
318		1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	EM (ESI) 565,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
319		1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	EM (ESI) 613,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm 8,20-8,19 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 8,06-8,04 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,94-7,91 (dd, $J = 10,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

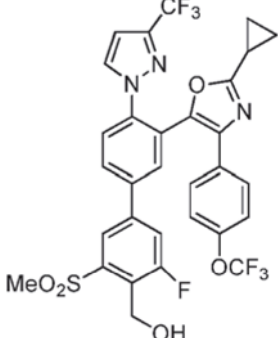
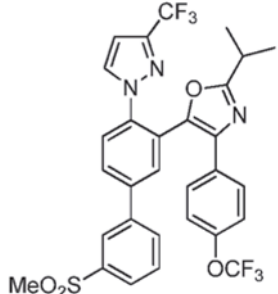
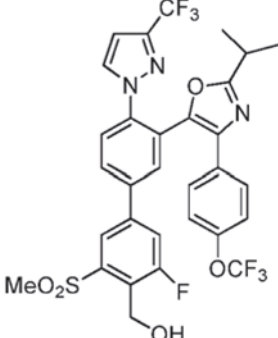
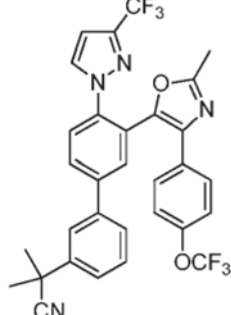
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
320		1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 631,4 [M+H] <sup>+</sup> .
321		(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanol	EM (ESI) 570,2 [M+H] <sup>+</sup> .
322		(3-fluoro-4'-(3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 618,0 [M+H] <sup>+</sup> .
323		(4'-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 696,0 [M+H] <sup>+</sup> .
324		5-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 648,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
325		(3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> .
326		(3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 634,0 [M+H] <sup>+</sup> .
327		4-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 604,0 [M+H] <sup>+</sup> .
328		4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 618,0 [M+H] <sup>+</sup> .
329		(3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 666,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
330		(3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 648,0 [M+H] <sup>+</sup> .
331		2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 622,0 [M+H] <sup>+</sup> .
332		(3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 670,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (dd, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,87-7,84 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,24-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,14-5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,07 (s, 3H)
333		(4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,25-7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)

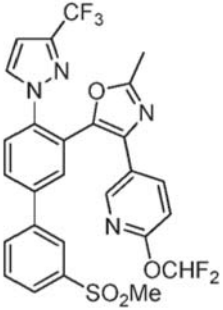
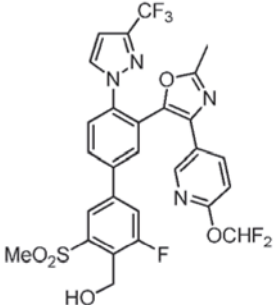
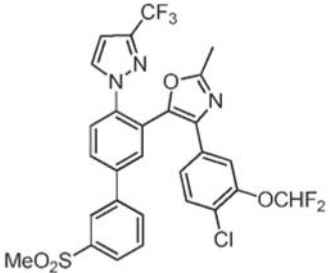
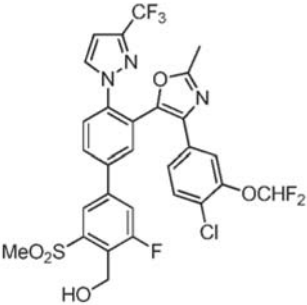
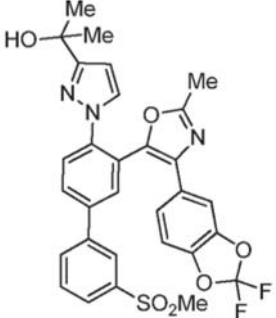


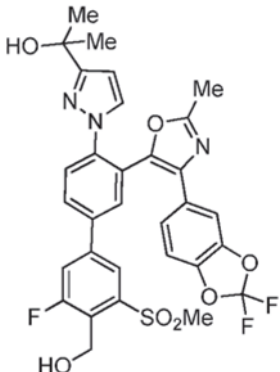
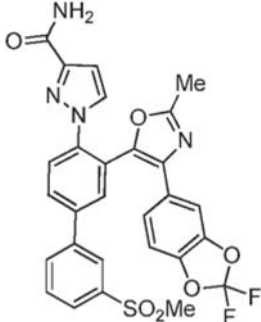
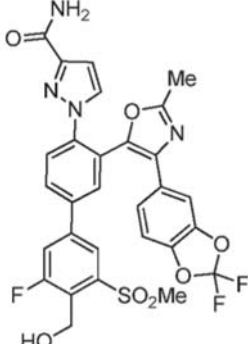
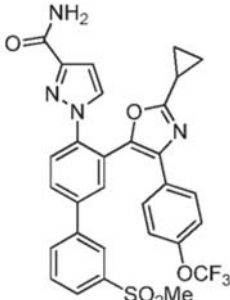
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
334		5-(3'-fluoro-5'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 626,0 [M+H] <sup>+</sup> .
335		(3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 656,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06-8,04 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15-5,14 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
336		(3'-(4-(4-clorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 606,0 [M+H] <sup>+</sup> .
337		4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 592,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,30-8,28 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,54-6,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)
338		2-ciclopropil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 634,2 [M+H] <sup>+</sup> .

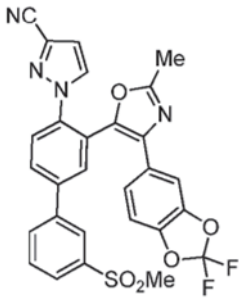
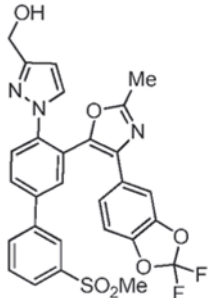
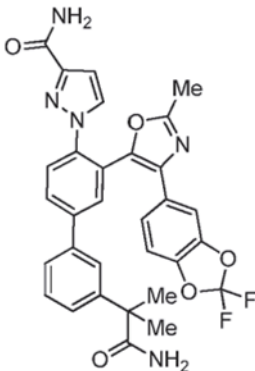
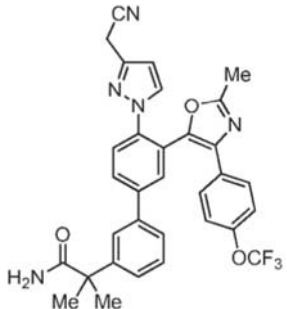
N° de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
339		(3'-(2-ciclopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 682,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,17 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,20-7,18 (dd, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 4H)
340		2-isopropil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 636,2 [M+H] <sup>+</sup> .
341		(3-fluoro-3'-(2-isopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 684,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,22-7,20 (dd, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, 2H), 6,61-6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 1H), 1,35-1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H)
342		2-metil-2-(3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)propanonitrilo	EM (ESI) 597,2 [M+H] <sup>+</sup> .

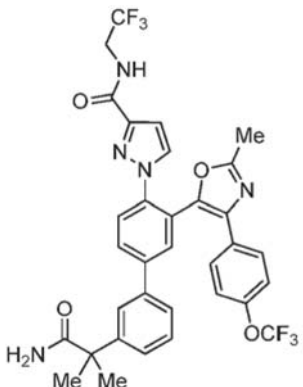
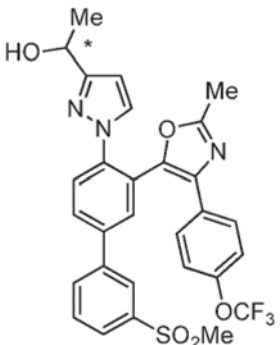
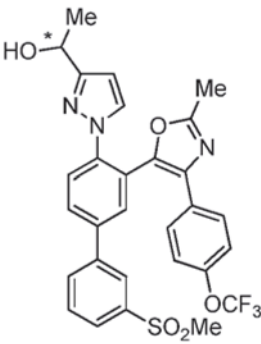
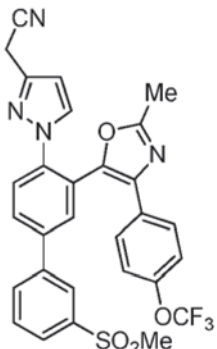
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
343		2-metil-2-(3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)propanamida	EM (ESI) 615,2 [M+H] <sup>+</sup> .
344		4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 558,2 [M+H] <sup>+</sup> .
345		5-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 642,0 [M+H] <sup>+</sup> .
346		5-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol	EM (ESI) 638,0 [M+H] <sup>+</sup> .
347		(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 686,5 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
348		(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 690,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,13 (s, 1H) 7,90 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,25, 2,00 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,26 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 10,01, 1,75 Hz, 1 H) 7,42 - 7,46 (m, 2 H) 7,14 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 3,27 - 3,30 (m, 3 H) 2,47 (s, 3 H).
349		(3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> .
350		4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 604,0 [M+H] <sup>+</sup> .
351		4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 626,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,20 (1 H, t, J = 1,75 Hz) 8,01 (1 H, d, J = 7,75 Hz) 7,81 - 7,94 (3 H, m) 7,65 - 7,80 (2H, m) 7,38 (1 H, d, J = 1,50 Hz) 6,95 - 7,06 (2 H, m) 6,30 - 6,76 (2 H, m) 3,13 (3 H, s) 2,52 (3 H, s)
352		(3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 674,0 [M+H] <sup>+</sup> .

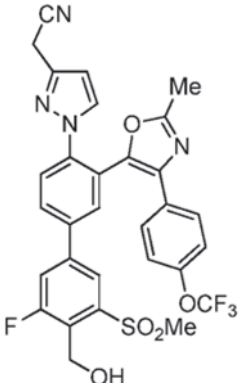
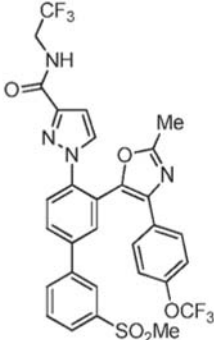
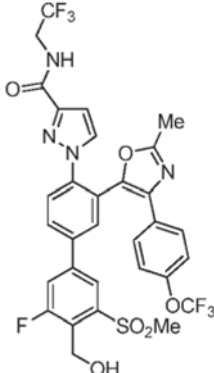
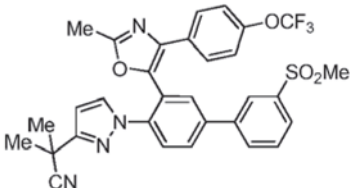
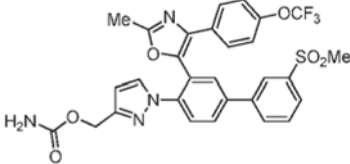
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
353		4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 591,1 [M+H] <sup>+</sup> .
354		(3'-(4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 639,1 [M+H] <sup>+</sup> .
355		4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 624,0 [M+H] <sup>+</sup> .
356		(3'-(4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 672,0 [M+H] <sup>+</sup> .
357		2-(1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 594,0 [M+H] <sup>+</sup> .

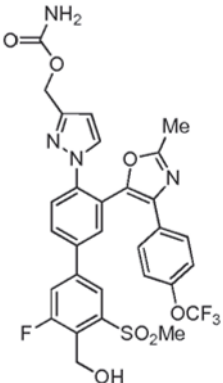
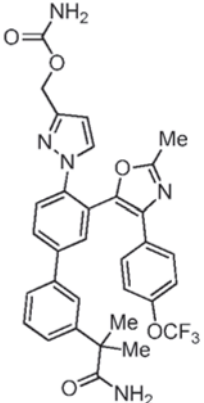
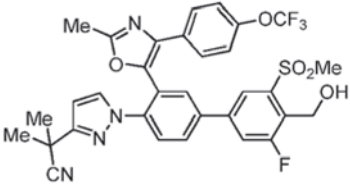
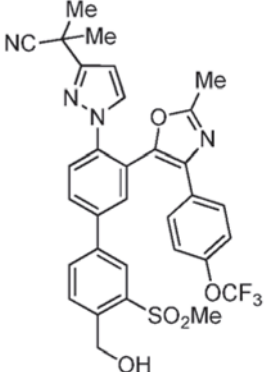
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
358		2-(1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 642,0 [M+H] <sup>+</sup> .
359		1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 579,0 [M+H] <sup>+</sup> .
360		1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 627,0 [M+H] <sup>+</sup> .
361		1-(3-(2-ciclopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 609,0 [M+H] <sup>+</sup> .

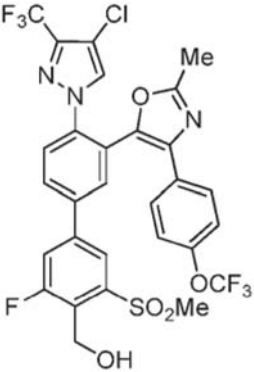
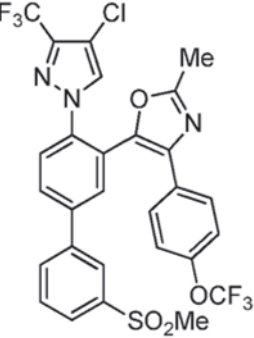
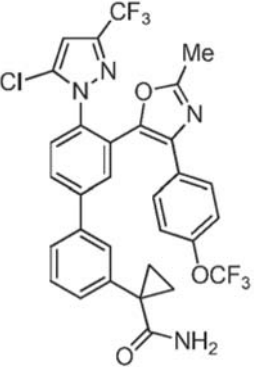
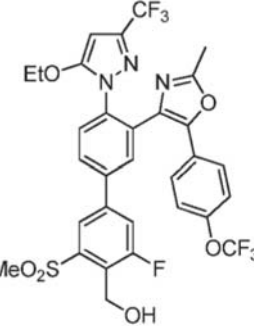
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
362		1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-1H-pirazol-3-carbonitrilo	EM (ESI) 561,0 [M+H] <sup>+</sup> .
363		(1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-1H-pirazol-3-il)metanol	EM (ESI) 566,2 [M+H] <sup>+</sup> .
364		1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metiloxazol-5-yl)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 586,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,02-7,99 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,96 (s a, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 6H)
365		2-(4'-(3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanamida	EM (ESI) 586,2 [M+H] <sup>+</sup> .

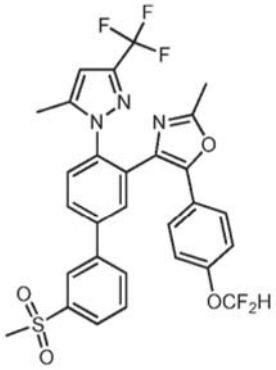
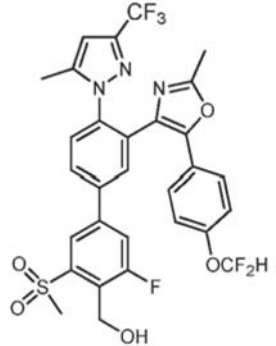
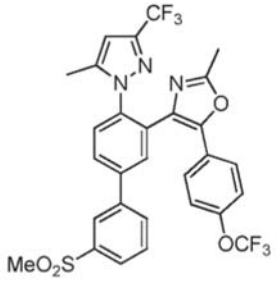
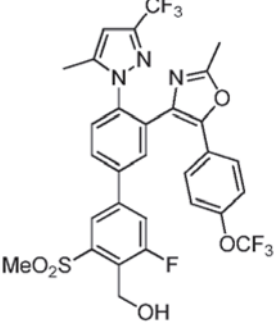
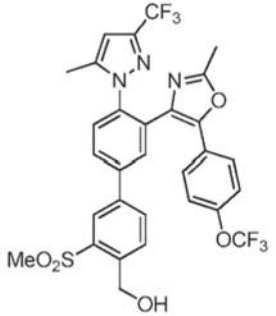
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
366		1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 672,2 [M+H] <sup>+</sup> .
367		1-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 584,2 [M+H] <sup>+</sup> . Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> <sup>D</sup> = -2,00 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,26 (1 H, t, J = 1,76 Hz) 7,96 - 8,08 (4 H, m) 7,72 - 7,82 (2 H, m) 7,40 - 7,53 (3 H, m) 7,18 (2 H, dd, J = 8,91, 0,88 Hz) 6,26 (1 H, d, J = 2,51 Hz) 4,75 (1 H, d, J = 6,53 Hz) 3,21 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,37(3 H, d, J = 6,53 Hz)
368		1-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etanol	EM (ESI) 584,2 [M+H] <sup>+</sup> . Rotación óptica específica: [α] <sub>25</sub> <sup>D</sup> = +2,00 (c 0,1, MeOH) RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,26 (1 H, t, J = 1,63 Hz) 7,96 - 8,09 (4 H, m) 7,71 - 7,83 (2 H, m) 7,42 - 7,54 (3 H, m) 7,18 ((2 H, dd, J = 8,91, 0,88 Hz) 6,26 (1 H, d, J = 2,26 Hz) 4,75 (1 H, d, J = 6,53 Hz) 3,21 (3 H, s) 2,54 (3 H, s) 1,38 (3 H, d, J = 6,53 Hz)
369		2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetonitrilo	EM (ESI) 579,2 [M+H] <sup>+</sup> .



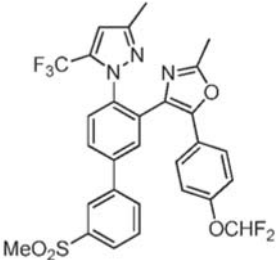
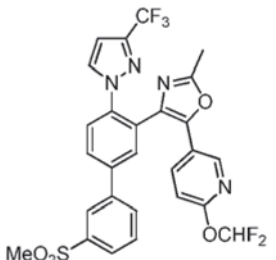
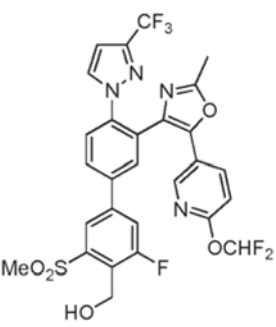
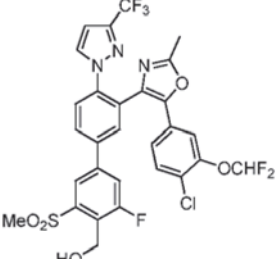
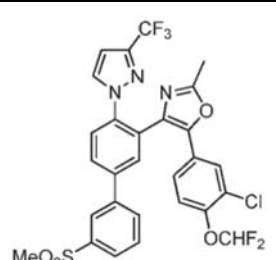
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
370		2-(1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetoniitrilo	EM (ESI) 627,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN 1H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,21 (1 H, d, J = 1,26 Hz) 7,97 - 8,09 (2 H, m) 7,82 - 7,94 (1 H, m) 7,76 (1 H, d, J = 8,28 Hz) 7,58 (1 H, d, J = 2,51 Hz) 7,40 - 7,49 (2 H, m) 7,18 (2 H, d, J = 8,03 Hz) 6,24 (1 H, d, J = 2,51 Hz) 5,14 (2 H, d, J = 2,01 Hz) 3,76 (2 H, s) 3,40 (3 H, s) 2,56 (3 H, s)
371		1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 665,2 [M+H] <sup>+</sup> .
372		1-(3-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 713,2 [M+H] <sup>+</sup> .
373		2-metil-2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propanoniitrilo	EM (ESI) 607,2 [M+H] <sup>+</sup> .
374		carbamato de 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	EM (ESI) 613,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
375		carbamato de (1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	EM (ESI) 661,0 [M+H] <sup>+</sup> .
376		carbamato de (1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo	EM (ESI) 620,0 [M+H] <sup>+</sup> .
377		2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo	EM (ESI) 655,2 [M+H] <sup>+</sup> .
378		2-(1-(4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo	EM (ESI) 637,2 [M+H] <sup>+</sup> .

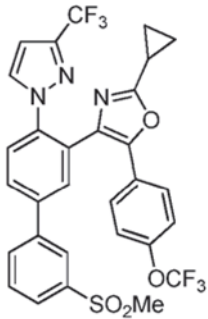
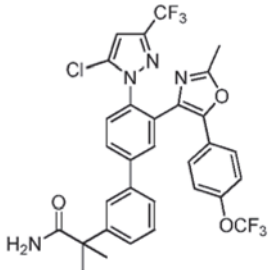
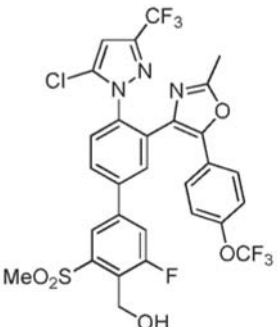
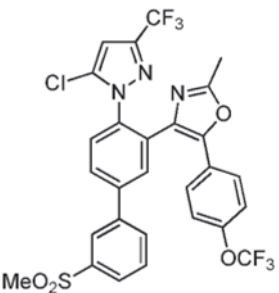
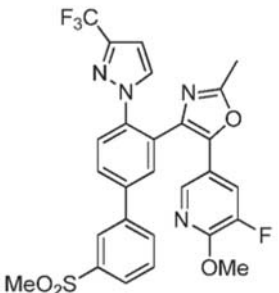
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
379		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 690,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,16 (1 H, s) 7,90 (1 H, d, J = 2,25 Hz) 7,77 - 7,83 (1 H, m) 7,71 (1 H, d, J = 8,50 Hz) 7,64 (1 H, dd, J = 10,01, 1,75 Hz) 7,33 - 7,39 (2 H, m) 7,28 (1 H, d, J = 1,00 Hz) 7,10 (2 H, d, J = 8,00 Hz) 5,10 (2 H, dd, J = 7,00, 1,75 Hz) 3,30 (3 H, s) 2,85 (1 H, t, J = 7,00 Hz) 2,57 (3 H, s)
380		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 642,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 3 H) 7,92 (s, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H)
381		1-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxamida	EM (ESI) 647,2 [M+H] <sup>+</sup> .
382		(4'-(5-etoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 700,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
383		5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 604,0 [M+H] <sup>+</sup> .
384		(3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> .
385		2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 622,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 4H), 7,80-7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,25-7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
386		(3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 670,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05-8,02 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,14 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,07 (s, 3H)
387		(4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
388		5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 618,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,26-8,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10-8,13 (m, 4H), 7,82-7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,14-7,11 (m 1H), 6,38 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
389		(3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 666,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10-8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,93-7,90 (dd, J = 10,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,15 - 5,14 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
390		(3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 648,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,28-8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 3H), 7,93-7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,07 (s, 3H)
391		(3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 652,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,88-7,85 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,07-6,70 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)
392		(3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 634,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
393		5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 604,0 [M+H] <sup>+</sup> .
394		5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 591,0 [M+H] <sup>+</sup> .
395		(3'-(5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 639,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,14 (1 H, s) 8,11 (1 H, d, J = 2,00 Hz) 7,89 (1 H, d, J = 2,25 Hz) 7,79 - 7,84 (1 H, m) 7,63 - 7,77 (3 H, m) 7,35 (1 H, d, J = 1,50 Hz) 7,16 - 7,58 (1 H, m) 6,79 (1 H, d, J = 8,76 Hz) 6,42 (1 H, s) 5,11 (2 H, s) 3,30 (3 H, s) 2,56 (3 H, s)
396		(3'-(5-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 672,0 [M+H] <sup>+</sup> .
397		5-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 624,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
398		(3-fluoro-3'-(2-isopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 684,2 [M+H] <sup>+</sup> .
399		2-isopropil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 636,2 [M+H] <sup>+</sup> .
400		(3'-(5-(4-clorofenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 606,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,91-7,88 (dd, J = 10,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,82-7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 6,55-6,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
401		5-(4-clorofenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 558,2 [M+H] <sup>+</sup> .
402		(3'-(2-ciclopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 682,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,17 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,20-7,18 (dd, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 4H)

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
403		2-ciclopropil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 634,2 [M+H] <sup>+</sup> .
404		2-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)bifenil-3-il)-2-metilpropanamida	EM (ESI) 649,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,84 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,25, 2,00 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 5 H) 7,14 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 1,54 (s, 6 H)
405		(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 690,0 [M+H] <sup>+</sup> .
406		4-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 642,0 [M+H] <sup>+</sup> .
407		5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 573,2 [M+H] <sup>+</sup> .



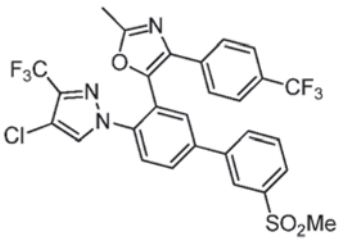
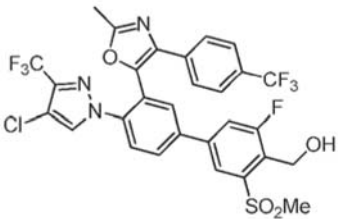
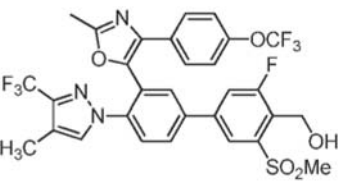
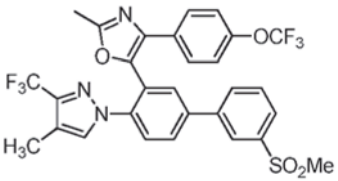
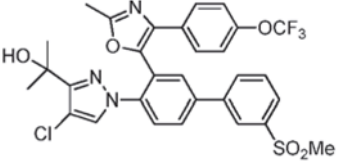
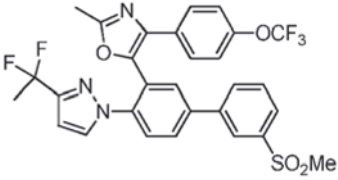
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
408		(3-fluoro-3'-(5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-metiloxazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 621,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,15 (1 H, d, J = 1,00 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,00 Hz), 7,73 - 7,85 (3 H, m), 7,66 (1 H, dd, J = 10,01, 1,75 Hz), 7,31 - 7,41 (2 H, m), 6,43 (1 H, d, J = 2,25 Hz), 5,10 (2 H, d, J = 1,50 Hz), 3,99 (3 H, s), 3,30 (3 H, s), 2,55 (3 H, s)
409		5-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol	EM (ESI) 626,0 [M+H] <sup>+</sup> .
410		(3'-(5-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 674,1 [M+H] <sup>+</sup> .
411		(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 686,0 [M+H] <sup>+</sup> .
412		4-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol	EM (ESI) 638,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,28 (t, J = 1,63 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J = 7,78, 1,76 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 8,41, 2,13 Hz, 2 H) 7,81 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 3 H) 6,68 (s, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H)

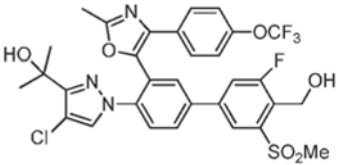
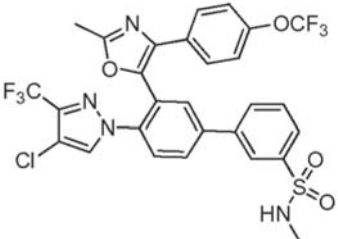
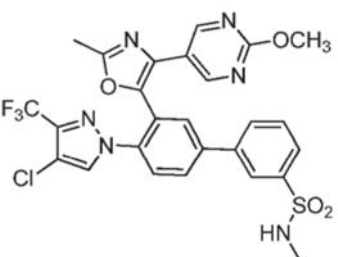
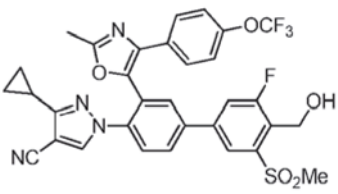
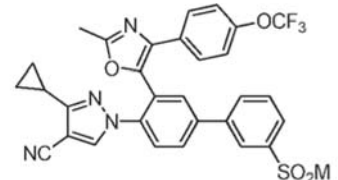
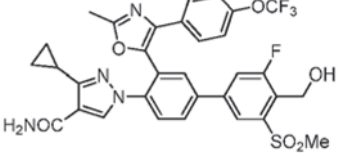
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
413		(3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 656,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06-8,04 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15-5,14 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
414		2-metil-4-(3'-(metilsulfonyl)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 608,0 [M+H] <sup>+</sup> .
415		(4'-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metanol	EM (ESI) 696,0 [M+H] <sup>+</sup> .
416		1-(3-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	EM (ESI) 583,0 [M+H] <sup>+</sup> .
417		2-(1-(3-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 598,2 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
418		1-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxamida	EM (ESI) 647,2 [M+H] <sup>+</sup> .
419		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol	EM (ESI) 638 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,31 (m, 1 H) 8,10 - 8,16 (m, 2 H) 8,02 - 8,08 (m, 2 H) 7,91 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 2 H) 7,02 - 7,09 (m, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H).
420		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 686 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,24 (d, J = 1,07 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,41,2,20 Hz, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).
421		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol	EM (ESI) 660 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,02 - 8,16 (m, 5 H), 7,79 (m, 2H), 6,63 - 7,05 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H).
422		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 708 [M+H] <sup>+</sup> .
423		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metiloxazol	EM (ESI) 626 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
424		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,4-diclorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 674 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,07 Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 5,15 (d, J = 1,88 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H).
425		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol	EM (ESI) 624,5 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,28 (m, 1H), 7,99 - 8,14 (m, 6H), 7,73 - 7,84 (m, 3H), 7,51 (t, J = 73 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 3,22 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H).
426		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 673 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,22 (s, 1H) 8,14 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2 Hz, 1H) 8,04 (dd, J = 2,8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H) 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 73 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 2,0 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H).
427		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol	EM (ESI) 589,5 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,46 (s, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 3H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).
428		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 637,9 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,45 (s, 2H), 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 2, 10 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).
429		2-(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanonitrilo	EM (ESI) 631 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,02 (d, J = 1,94 Hz, 1 H) 7,95 - 7,99 (m, 1 H) 7,90 (d, J = 0,88 Hz, 1 H) 7,82 (m, 1 H) 7,56 - 7,76 (m, 4 H) 7,39 - 7,43 (m, 2 H) 7,20 (dd, J = 8,91, 0,94 Hz, 2 H) 2,55 - 2,58 (m, 3 H) 1,82 (s, 6 H).

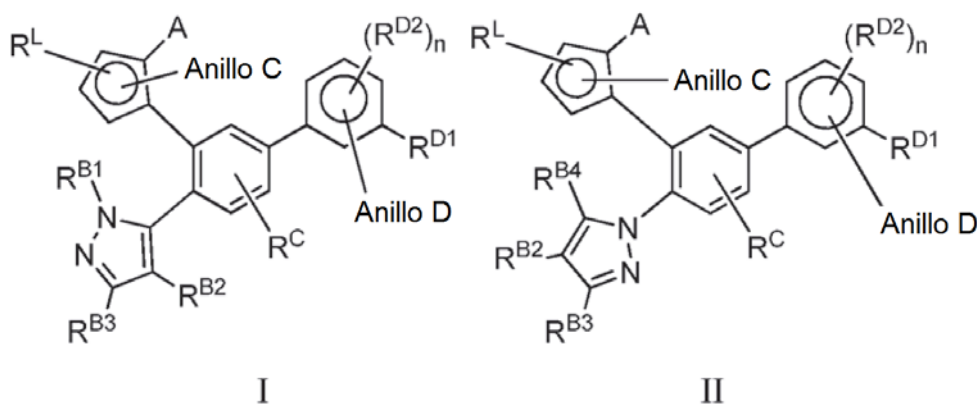
Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
430		2-(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanamida	EM (ESI) 649 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,00 (d, J = 1,94 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,35, 2,13 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 0,88 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 8,47 Hz, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,49 - 7,51 (m, 2 H) 7,38 - 7,42 (m, 2 H) 7,19 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 1,63 (s, 6 H).
431		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol	EM (ESI) 658 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,18 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 3H), 7,80 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 8,2, Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 73 Hz, 1H), 3,22 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H)
432		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 706 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 3H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 73 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 1,9 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H).
433		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol	EM (ESI) 642 [M+H] <sup>+</sup> .
434		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 690 [M+H] <sup>+</sup> .
435		4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxazol	EM (ESI) 590,0 [M+H] <sup>+</sup> .
436		(3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 638,0 [M+H] <sup>+</sup> .

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
437		5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol	EM (ESI) 626,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,31 (1 H, t, J = 1,66 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 8,10 - 8,13 (1 H, m), 8,03 - 8,08 (2 H, m), 7,90 (1 H, d, J = 0,88 Hz), 7,79 - 7,85 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, J = 8,35 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 8,16 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,09 Hz), 3,23 (3 H, s), 2,60 (3 H, s).
438		(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 674,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,25 (1 H, d, J = 1,07 Hz) 8,17 (1 H, d, J = 2,07 Hz) 8,06 (1 H, dd, J = 8,41, 2,20 Hz) 7,95 (1 H, dd, J = 10,45, 1,85 Hz) 7,91 (1 H, d, J = 0,88 Hz) 7,78 (1 H, d, J = 8,47 Hz) 7,56 (2 H, d, J = 8,16 Hz) 7,46 (2 H, d, J = 8,09 Hz) 5,16 (2 H, d, J = 1,88 Hz) 3,41 (3 H, s) 2,61 (3 H, s);
439		(3-fluoro-4'-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol	EM (ESI) 670,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 8,17 (1 H, d, J = 1,1 Hz) 7,89 (1 H, d, J = 2,0 Hz) 7,76 - 7,83 (1 H, m) 7,69 - 7,76 (1 H, m) 7,65 (1 H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz) 7,32 - 7,41 (2 H, m) 7,02 - 7,14 (3 H, m) 5,11 (2 H, dd, J = 7,1, 1,7 Hz) 3,31 (3 H, s) 2,88 (1 H, t, J = 7,1 Hz) 2,57 (3 H, s) 1,98 (3 H, s)
440		2-metil-5-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 622,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,22 (1H, m), 7,96 - 8,05 (1H, m), 7,86 - 7,93 (2H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 7,66 - 7,75 (2H, m), 7,33 - 7,43 (2H, m), 7,02 - 7,12 (3H, m), 3,13 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,99 (3H, s).
441		2-(4-cloro-1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 632,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,47 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 7,18 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 4H), 8,26 (m, 1H).
442		5-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol	EM (ESI) 604,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,76-1,86 (t, J = 18,4 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 0,8 Hz, 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,02-8,07 (m, 4H), 8,28 (m, 1H).

Nº de ej.	Estructura	Nombre	Datos de caracterización
443		2-(4-cloro-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	EM (ESI) 680,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,46 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,14 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
444		4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metil-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida	EM (ESI) 657,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 8,13 (m, H), 7,89 - 7,94 (m, 2H) 7,78 - 7,83 (m, 2H) 7,63 - 7,71 (m, 2H) 7,35 - 7,40 (m, 2H) 7,29 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 2H) 4,36 (c, J = 5,5 Hz, 1H) 2,73 (d, J = 5,5 Hz, 3H) 1,54 (s, 3H).
445		4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida	EM (ESI) 605,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 8,51 - (s, 2H), 8,07 (m, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 2 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 0,88 Hz, 1 H), 4,44 (c, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,73 (d, J = 5,3 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H).
446		3-ciclopropil-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	EM (ESI) 653,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,23 (1 H, d, J = 1,1 Hz) 8,14 (1 H, s) 8,10 (1 H, s) 8,03 (1 H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz) 7,92 (1 H, dd, J = 10,4, 1,8 Hz) 7,74 (1 H, d, J = 8,4 Hz) 7,35 - 7,44 (2 H, m) 7,16-7,26 (2 H, m) 5,15 (2 H, d, J = 1,9 Hz) 3,41 (3 H, s) 2,59 (3 H, s) 1,80 - 1,90 (1 H, m) 0,92 - 1,04 (2 H, m) 0,68 - 0,79 (2 H, m)
447		3-ciclopropil-1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo	EM (ESI) 606,0 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,29 (1H, m) 8,13 (1 H, s) 7,98 - 8,11 (4 H, m) 7,77 - 7,83 (1 H, m) 7,73 (1 H, d, J = 8,4 Hz) 7,36 - 7,44 (2 H, m) 7,17-7,24 (2 H, m) 3,23 (3 H, s) 2,59 (3 H, s) 1,80 - 1,90 (1 H, m) 0,95 - 1,03 (2 H, m) 0,71 - 0,78 (2 H, m)
448		3-ciclopropil-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	EM (ESI) 671,2 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,21 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,96 - 8,06 (3H, m), 7,89 (1H, dd, J = 10,4, 1,8 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,1, 0,6 Hz), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,17 (2H, dd, J = 8,9, 0,9 Hz), 5,14 (2H, d, J = 1,8 Hz), 3,40 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,40 (1H, m), 0,83 - 0,91 (2H, m), 0,61 - 0,70 (2 H, m)

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o II,



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
el Anillo C se selecciona entre oxazolilo y triazolilo;

el Anillo D se selecciona entre fenilo y piridilo;

10 A es fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo está opcionalmente condensado con un heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^A$ , en donde

15 cada  $R^A$  es independientemente  $R^{A1}$ , -alquilo  $C_1-C_6$ - $R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , pirrolidinona o pirrolidinilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{A1}$ , alquilo  $C_1-C_6$  o -alquilo  $C_1-C_6$ - $R^{A1}$ , en donde

20 cada  $R^{A1}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R o -C(O)OR; como alternativa, dos  $R^A$  en carbonos adyacentes pueden unirse para formar un -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;

$R^{B1}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-3$ , halo, ciclopropilo, o haloalquilo  $C_1-3$ ;

$R^{B2}$  es hidrógeno, halo, -CN, -C(O)NR<sub>2</sub>, o alquilo  $C_1-3$ ;

25  $R^{B3}$  es alquilo  $C_1-6$ , haloalquilo  $C_1-6$ , o cicloalquilo  $C_3-6$ , cada uno de los cuales está sustituido con 0-1  $R^{B5}$ ; hidrógeno; ciano; -C(O)-R; -C(O)NR<sub>2</sub>; -NHC(O)R; -NHSO<sub>2</sub>R; o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O y está sustituido con 0-1 R;

$R^{B4}$  es H, halógeno, alquilo  $C_1-3$ , haloalquilo  $C_1-3$ , -cicloalquilo  $C_3-C_6$ , u -O-alquilo  $C_1-3$ ;

30  $R^{B5}$  es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S y O;

R es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro;

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

35

cada  $R^{D1}$  y  $R^{D2}$  son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilo  $C_1-C_6$ - $R^{D3}$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en donde el cicloalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente  $R^{D3}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o -alquilo  $C_1-C_6$ - $R^{D3}$ , en donde

40 cada  $R^{D3}$  es independientemente halógeno, ciano, -OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR<sub>2</sub>, -N(R)S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)S(O)<sub>2</sub>OR, -N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>N(R)C(O)NR<sub>2</sub>; y

$R^L$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)OR, -S(O)<sub>2</sub>OR, -S(O)NR<sub>2</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>;

en donde

45 cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilo  $C_1-C_6$ - $R^2$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , -haloalquilo  $C_1-C_6$ - $R^2$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o -alquilo  $C_1-C_6$ -cicloalquilo  $C_3-6$ ; o para cualquier -C(O)NR<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub>, como alternativa, los dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y en donde

50 cada  $R^2$  es independientemente ciano, -OR<sup>3</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, o -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, en donde cada  $R^3$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-6$  o



haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en donde el término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo de cicloalquilo monocíclico o uno bicíclico;

en donde

los sistemas de anillos de cicloalquilo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclico que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, que pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos;

los sistemas de anillo de cicloalquilo bicíclico son anillos monocíclicos con puente o anillos bicíclicos condensados; en donde dichos anillos monocíclicos con puente contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico en donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un grupo de puente de alquileo de forma  $-(CH_2)_w-$ , en donde w es 1, 2 o 3; y en donde

los sistemas de anillo de cicloalquilo bicíclico condensado contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico condensado con o bien un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico; en donde el cicloalquilo bicíclico con puente o condensado se une al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquilo monocíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A</sup>, en donde

cada R<sup>A</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, pirrolidinona, pirrolidinilo, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -NR<sub>2</sub>; o

como alternativa, dos R<sup>A</sup> adyacentes se unen para formar -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CF<sub>2</sub>-O-;

R<sup>B1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o ciclopropilo;

R<sup>B4</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>B5</sup> es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, -NR<sub>2</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, o un heteroarilo de anillo de 5 miembros, en donde el anillo de heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S y O;

cada R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o -alquilo C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o para cualquier -C(O)NR<sub>2</sub> o -NR<sub>2</sub>, como alternativa, los dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

cada R<sup>2</sup> es independientemente -OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, o ciano; y

R<sup>D1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, o -ciclopropil-C(O)NH<sub>2</sub>;

cada R<sup>D2</sup> es independientemente halógeno o -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, ciclopropilo, o haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>C</sup> es hidrógeno o halógeno; y

R<sup>L</sup> está ausente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>B1</sup> es -alquilo C<sub>1-3</sub>, -haloalquilo C<sub>1-3</sub>, o ciclopropilo;

R<sup>B2</sup> es H, halógeno, CN, o metilo;

R<sup>B3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con 0-1 R<sup>B5</sup>; ciano, -C(O)NR<sub>2</sub>, -NHC(O)R, o -NHSO<sub>2</sub>R; y

R<sup>B4</sup> es H, halógeno, metilo, -CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, u -O-alquilo C<sub>1-3</sub>.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>B5</sup> es ciano, -O-R, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)OR, o -OC(O)-NH<sub>2</sub>; y

cada R es independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>-R<sup>2</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o -alquilo C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o para -C(O)NR<sub>2</sub>, como alternativa, dos R junto con el N al que estos se unen pueden formar morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo o piridinilo, en donde A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A</sup>.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A</sup>.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el Anillo C se selecciona entre oxazolilo, y

R<sup>L</sup> es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 el Anillo C se selecciona entre triazolilo, y  
R<sup>L</sup> es hidrógeno.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  
el Anillo D se selecciona entre fenilo.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

15 cada R<sup>D1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-metilo, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -ciclopropil-C(O)NH<sub>2</sub>;  
R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

20 1,1-difluoro-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
(4'-(3-(1,1-difluoropropil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
1,1-difluoro-1-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol;  
25 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida;  
((4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
1,1-difluoro-1-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
30 1,1-difluoro-2-metil-1-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-3-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;  
35 1-(4-(3-(1,1-difluoropropil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol;  
1-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol;  
(4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-(metilsulfonyl)-3'-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
40 2-metil-2-(4'-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-il)propanamida;  
[3-cloro-5-(metilsulfonyl)-4'-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol;  
45 1-(3'-(metilsulfonyl)-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bifenil-3-il)-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
(3-fluoro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-(4-(trifluorometoxy)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
1-[4-{3-[1,1-difluoro-2-(metiloxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-5-il}-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
50 [4'-(3-[1,1-difluoro-2-(metiloxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol;  
1-(4-[3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
55 4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetil-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-sulfonamida;  
4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metil-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-sulfonamida;  
(4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
60 1-(4-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il)-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
(4'-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
65 2-(5-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;

- 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etanol;
- 2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol;
- 5 2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)acetamida;
- 2,2-difluoro-N-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- 10 2-((2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)etanol;
- 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetoneitrilo;
- 1-(5-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol;
- 15 2-(5-(3-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 1-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol;
- 1-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol;
- 20 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 25 N-(1-ciano-1-metiletil)-1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N,N,1-trimetil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 N-(1,1-dimetiletil)-1-metil-5-[3'-(metilsulfonil)-3-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 35 2-(5-(3-(2-ciclopropil-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)oxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetoneitrilo;
- 1,1-difluoro-2-metil-1-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- 40 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida;
- 45 (4'-(3-(difluoro(1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- (4'-(3-(difluoro(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 2-metil-5-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;
- 50 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- N-(2-cianopropan-2-il)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(1-metil-3-(oxazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetoneitrilo;
- 60 (S)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoneitrilo;
- 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- 65

- 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol;
- 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida;
- 3-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida;
- 3-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo;
- (4'-(3-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida;
- 2,2-difluoro-2-(5-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- ácido 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacético;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-1-morfolinoetanaona;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-isopropilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-1-(pirrolidin-1-il)etanaona;
- N-*terc*-butil-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)acetamida;
- N-(ciclopropilmetil)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- N-(ciclopropil)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-(2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(5-(3-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoro-N-metilacetamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- (3-fluoro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazo1-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metiloxazol;

- (3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanamida;
- 5 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo;
- (5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol;
- 10 (5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol;
- 15 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- 20 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol;
- N-ciclopropil-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 25 N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(*terc*-butil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 35 N-(*terc*-butil)-5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo;
- 40 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo;
- 2-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- 45 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol;
- 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol;
- 50 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
- 5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
- N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 55 (3-cloro-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida;
- N-metil-4'-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida;
- 60 2,2-difluoro-2-(1-metil-5-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilolo;
- 65 carbamato de 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etilolo;

- 1-(5-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona;  
 1-(3'-(metilsulfonil)-4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bifenil-3-il)-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
 5 [3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol;  
 [3-cloro-5-(metilsulfonil)-4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol;  
 10 2-metil-2-{4'-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-3-il}propanamida;  
 1-{4-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il}-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
 {4'-[3-(1,1-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-3'-(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)bifenil-4-il]metanol;  
 15 1-{4-[5-(1,1-difluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il}-5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-1,2,3-triazol;  
 5-{3'-(metilsulfonil)-4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bifenil-3-il}-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-oxazol;  
 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 20 2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 4-(4-(5-etoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 4-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 25 (4'-(3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;  
 (5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)fenil)-3-(metilsulfonil)piridin-2-il)metanol;  
 (4'-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;  
 30 2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
 2-(1-(3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;  
 35 1-(3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;  
 1-(3'-fluoro-4'-(idrossimetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 (1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanol;  
 40 (3-fluoro-4'-(3-(idrossimetil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (4'-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 5-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 45 (3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 50 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol;  
 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 55 (3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 2-metil-5-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 (3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 60 (4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 5-(3'-fluoro-5'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 (3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 65 (3'-(4-(4-clorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;

- 4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 2-ciclopropil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 (3'-(2-ciclopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 5 2-isopropil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 (3-fluoro-3'-(2-isopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 10 2-metil-2-(3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)propanonitrilo;  
 2-metil-2-(3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)propanamida;
- 15 4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 5-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 5-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol;
- 20 (4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 25 (3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;
- 30 4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 35 4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 40 4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 45 2-(1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;  
 2-(1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- 50 1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 55 1-(3-(2-ciclopropil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
- 60 (1-(3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanol;  
 1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-[1,1-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 65 2-(4'-(3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanamida;  
 1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)etanol;  
 2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetoneitrilo;  
 2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)acetoneitrilo;
- 1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 2-metil-2-(1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propanonitrilo;  
 carbamato de (1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo;

- 5 carbamato de (1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo;  
 carbamato de (1-(3'-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)metilo;  
 2-(1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo;  
 2-(1-(4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo;  
 10 (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;  
 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 1-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxamida;  
 15 (4'-(5-etoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 20 2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 (3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 25 5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-4-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 30 (3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-4'-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 (3'-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-4'-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 35 5-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)oxazol;  
 5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 (3'-(5-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 40 5-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3-fluoro-3'-(2-isopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 2-isopropil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 45 (3'-(5-(4-clorofenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3'-(2-ciclopropil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 50 2-ciclopropil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 2-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)bifenil-3-il)-2-metilpropanamida;  
 (4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 55 4-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;  
 5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 (3-fluoro-3'-(5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2-metiloxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 5-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)oxazol;  
 60 (3'-(5-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;  
 (4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-4-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;  
 65 4-(4-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol;



- (3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1Hpirazol-1-il)bifenil-4-il)metanol;
- 2-metil-4-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bifenil-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;
- 5 (4'-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metanol;
- 1-(3-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 2-(1-(3-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- 1-(4'-(5-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxamida;
- 10 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol;
- (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol;
- 15 (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metiloxazol;
- 20 (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2,4-diclorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol;
- (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 25 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol;
- (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 30 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanonitrilo;
- 2-(4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropanamida;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol;
- 35 (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol;
- (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 40 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-5-(3'-(metilsulfonil)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxazol;
- (3'-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metiloxazol-5-il)-3-fluoro-5-(metilsulfonil)-4'-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 5-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol;
- 45 (4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoro-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- (3-fluoro-4'-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanol;
- 50 2-metil-5-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;
- 2-(4-cloro-1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- 55 5-(4-(3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol;
- 2-(4-cloro-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol;
- 4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metil-3'-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida;
- 4'-(4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3'-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metiloxazol-5-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida;
- 60 3-ciclopropil-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
- 3-ciclopropil-1-(3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
- 65 3-ciclopropil-1-(3'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3-(2-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-5-il)-5'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona entre aterosclerosis, resistencia a la insulina, artrosis, ictus, hiperglucemia, dislipidemia, psoriasis, aparición de arrugas en la piel debido al envejecimiento y a los rayos UV, diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos lipídicos, obesidad, 15 afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica perturbada, afecciones de diferenciación alterada o proliferación excesiva de la epidermis o membrana mucosa, y trastornos cardiovasculares, preferiblemente en donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, o dislipidemia.