

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 025**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/US2015/058198**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069976**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15794421 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3212641**

54 Título: **Tiazoles como moduladores de RORyt**

30 Prioridad:

30.10.2014 US 201462072614 P

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

08.04.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**STEENECK, CHRISTOPH;
GEGE, CHRISTIAN;
KINZEL, OLAF;
KLEYMANN, GERALD;
HOFFMANN, THOMAS;
GOLDBERG, STEVEN;
FOURIE, ANNE, M. y
XUE, XIAOHUA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 708 025 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

Tiazoles como moduladores de ROR γ t

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se dirige a compuestos de tiazol sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR γ t, composiciones farmacéuticas de los mismos. Más particularmente, los moduladores de ROR γ t son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por ROR γ t.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El receptor nuclear se relaciona con el ácido retinoico gamma t (ROR γ t) es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmunitario, y un factor de transcripción clave que conduce a la diferenciación de las células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4⁺, que expresan CCR6 en su superficie para su migración a sitios de inflamación, y dependen de la estimación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células Th17 producen varias citoquinas proinflamatorias que incluyen IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells". Annu Rev Immunol 27: 485-517.), que estimula las células tisulares para producir un panel de quimiocinas inflamatorias, citoquinas y metaloproteasas, y promueve el reclutamiento de granulocitos (Kolls, JK y A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." Immunity 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" Immunol Cell Biol 82(1): 1-9). Se ha demostrado que las células Th17 son la principal población patógena en varios modelos de inflamación autoinmune, incluida la artritis inducida por colágeno (CIA) y la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." Nat Rev Immunol 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." Trends Immunol 27(1): 17-23.). Los ratones deficientes en ROR son reproducidos *in vitro*, pero tienen una diferenciación deficiente de células Th17 *in vitro*, una población de células Th17 reducen *in vivo* y una menor susceptibilidad a la EAE (Ivanov, II, BS McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." Cell 126(6): 1121-33.). Los ratones con deficiencia de IL-23, una citoquina necesaria para la supervivencia de las células Th17, no producen células Th17 y son resistentes a la EAE, la CIA y la enfermedad intestinal inflamatoria (eII) (Cua, DJ, J. Sherlock, et al. (2003) "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." Nature 421(6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." J Exp Med 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." J Clin Invest 116(5): 1310-6.). De acuerdo con estos hallazgos, un anticuerpo monoclonal específico para anti-IL23 bloquea el desarrollo de la inflamación similar a la psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis". J Immunol 185 (10): 5688-91).

40

[0003] En humanos, varias observaciones apoyan el papel de la vía IL-23/TH17 en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. IL-17, la clave de producción producida por las células Th17, se expresa a niveles elevados en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine" Respir Med 97 (6): 726-33; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." Gut 52 (1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis". Nat Med 8 (5): 500-8; Krueger, JG, S. Fretzin, et al." IL-17A es esencial para la activación celular y los circuitos de genes inflamatorios en pacientes con psoriasis". J Allergy Clin Immunol 130 (1):145-154 e9). Además, los estudios genéticos humanos han mostrado asociación de polimorfismos en los genes de los receptores de la superficie celular Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a la EII, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA) y psoriasis (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." World J Gastroenterol 16 (14):1753-8, Nunez, C., B. Dema, et al (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" Genes Immun 9 (4): 289-93.; Bowes, J. y A Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." Discov Med 10 (52):177-83; Kochi, Y., Y. Okada, y otros. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility". Nat Genet 42 (6): 515 -9.).

55

[0004] Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto la IL-12 como la IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más), con psoriasis en placa de moderada a grave, que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente solo a IL-23, también están en desarrollo clínico para la psoriasis (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" Nat Biotech 29, 563 -566), lo que implica aún más el papel importante de la vía Th17 impulsada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de los estudios clínicos de la fase II han demostrado estas hipótesis, y ahora los anticuerpos anti-IL-17 y anti-IL-17 demuestran niveles altos de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, KA, "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012 366 (13):1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody

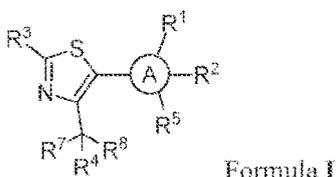
65

ixekizumab in chronic plaque psoriasis". N Engl J Med 366 (13): 1190-9.). Los anticuerpos anti-IL-17 también han mostrado respuestas clínicamente relevantes en los primeros ensayos en RA y uveítis (Hueber, W., Patel, DD, Dryja, T., Wright, AM, Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, MH, Durez, P., Tak, PP, Gomez-Reino, JJ, Foster, CS, Kim, R^y, Samson, CM, Falk, NS, Chu, DS, Callanan, D., Nguyen, QD, Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.).

[0005] Todas las pruebas anteriores apoyan la inhibición de la vía Th17 mediante la modulación de la actividad de ROR γ t como una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0006] La presente invención comprende compuestos de fórmula I:



en donde

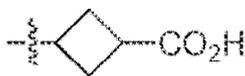
Ⓐ es fenil, piridil, pirimidil, pirazinilo o piridazil;

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₄₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₄₎alquil, OCHF₂, Br, I o ciclopropil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente con hasta seis átomos de flúor;

R² es H, F, Cl, -CN, OC₍₁₋₄₎alquil, OCHF₂, OCF₃, ciclopropil o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor y dicho ciclopropil está opcionalmente con OH, CH₃, CF₃, -CN y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil; en donde dichos naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil están opcionalmente sustituidos hasta tres veces con F, C₍₁₋₃₎alquil o OC₍₁₋₃₎alquil; en donde cada sustituyente se selecciona independientemente; en donde dichos OC₍₁₋₃₎alquil y C₍₁₋₃₎alquil están opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, pirlazil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil; en donde dichos oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil se sustituye opcionalmente con R⁶, y, adicionalmente, se sustituye opcionalmente substituted con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, CH₃ y CF₃;

R⁶ es



C₍₁₋₆₎alquil, C(O)NH₂, -CN, C₍₃₋₆₎cicloalquil, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)CO(C₍₁₋₆₎alquil), NHSO₂(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)SO₂(C₍₁₋₆₎alquil), O(C₍₁₋₆₎alquil), C(O)NH₂, CONH(C₍₁₋₆₎alquil), CON(C₍₁₋₆₎alquil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎alquil), SO₂NH(COC₍₁₋₆₎alquil), o SO₂N(C₍₁₋₆₎alquil)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil o C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente mejorado con hasta seis átomos de flúor, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX)_m, o N(CH₃)₂;

en donde m es 2, 3, 4 o 5;

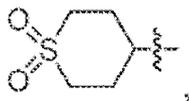
X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R⁴ es C₍₃₋₈₎alquil, OC₍₁₋₈₎alquil, fenil, piridil, CH₂SO₂C₍₁₋₃₎alquil, NA¹A², CH₂O-C₍₃₋₈₎alquil, O-C₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil, en donde dichos C₍₃₋₈₎alquil y O-C₍₃₋₈₎alquil están opcionalmente sustituidos con

1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ y -CN; y dicho C₍₃₋₈₎cicloalquil, O-C₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, y furanil están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, OH, OCHF₂, OCF₃ y -CN;

A¹ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente informado con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

A² es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil,



CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F o CH₂-CCH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil, y dicho C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un grupo seleccionado que incluye: tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidino y aziridinil; en donde dicho piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidino y aziridinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CHF₂, CH₂F₂, C₍₁₋₂₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil, -CN, OH, CH₂OH, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_nO(CX₂)_n, o -(CX₂)_n y hasta tres sustituyentes como el grupo que está en CH₃ y F;

en donde n sea independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R₅ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴, NA³A⁴, o C₍₁₋₆₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente declarado con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, NA³A⁴ o ciclopropil, y hasta seis átomos de flúor;

A³ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente distribuido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil o C₍₃₋₆₎heterocicloalquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente indicado con ciclopropil, morfolinil, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente con la función de hasta tres átomos de flúor; y en el dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil y C₍₃₋₆₎heterocicloalquil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂ y hasta tres átomos de flúor;

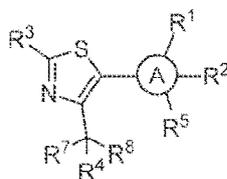
o A³ y A⁴ se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidino, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil y aziridinil, en donde dicho azetidino, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, y aziridinil están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente con hasta seis átomos de flúor;

R₇ es H, F, OH, OCH₃, CH₃, CHF₂, CH₂F o CF₃;

R₈ es H, o F; o si R⁴ es H, entonces R₇ y R₈ pueden tomarse juntos para formar un anillo C₍₃₋₆₎cicloalquil; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0007] La presente invención comprende compuestos de fórmula I:



Formula I

en donde

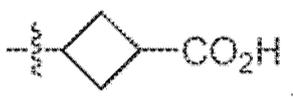
Ⓐ es fenil, piridil, pirimidil, pirazinil o piridazil;

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₄₎alquil (incluyendo C₍₁₋₃₎alquil), -CN, F, OC₍₁₋₄₎alquil (incluyendo C₍₁₋₃₎alquil), OCHF₂, Br, I, o ciclopropil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R² es H, F, Cl, -CN, OC₍₁₋₄₎alquil, OCHF₂, OCF₃, ciclopropil o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor y dicho ciclopropil está opcionalmente con OH, CH₃, CF₃, -CN y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil; en donde dichos naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil están opcionalmente sustituidos hasta tres veces con F, C₍₁₋₃₎alquil o OC₍₁₋₃₎; en donde cada sustituyente se selecciona independientemente; en donde dichos OC₍₁₋₃₎alquil y C₍₁₋₃₎alquil están opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil; en donde dicho oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil está opcionalmente sustituido con R⁶, y adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por F, CH₃ y CF₃;

R⁶ es



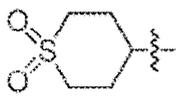
C₍₁₋₆₎alquil, C(O)NH₂, -CN, C₍₃₋₆₎cicloalquil, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)CO(C₍₁₋₆₎alquil), NHSO₂(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)SO₂(C₍₁₋₆₎alquil), O(C₍₁₋₆₎alquil), C(O)NH₂, CONH(C₍₁₋₆₎alquil), CON(C₍₁₋₆₎alquil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎alquil), SO₂NH(COC₍₁₋₆₎alquil), o SO₂N(C₍₁₋₆₎alquil)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil o C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente mejorado con hasta seis átomos de flúor, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_m⁻, o N(CH₃)₂;

en donde m es 2, 3, 4 o 5; X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R⁴ es C₍₃₋₈₎cicloalquil, C₍₃₋₈₎alquil, OC₍₁₋₈₎alquil, fenil, piridil, CH₂SO₂C₍₁₋₃₎alquil, NA¹A², CH₂O-C₍₃₋₈₎alquil, O-C₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, o furanil, en donde dichos C₍₃₋₈₎alquil y O-C₍₃₋₈₎alquil están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes entre F, Cl, OH, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ y -CN; y dicho C₍₃₋₈₎cicloalquil, O-C₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, y furanil están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, OH, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ y -CN;

A¹ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente informado con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

A² es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil,

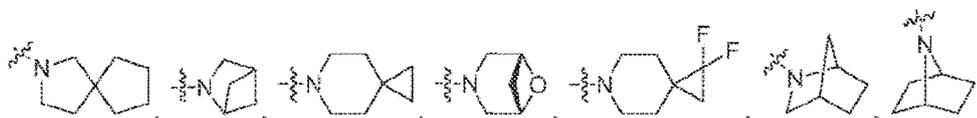


CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F o CH₂-CCH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil, y dicho C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

o A¹ y A² pueden tomarse juntos con su nitrógeno unido para formar un grupo seleccionado que incluye: tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidil y aziridinil; en donde dicho piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidil y aziridinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil, -CN, OH, CH₂OH, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_nO(CX₂)_n⁻, o -(CX₂)_n⁻ y hasta tres sustituyentes como las opciones del grupo que consiste en CH₃ y F (incluidos



5



10

y

15



20

);

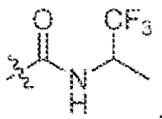
en donde n sea independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

25

X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R₅ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴ (incluido

30



35

), NA³A⁴, o C₍₁₋₆₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente declarado con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, NA³A⁴ o ciclopropil, y hasta seis átomos de flúor;

40

A³ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en el que dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente distribuido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

45

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil o C₍₃₋₆₎heterocicloalquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente indicado con ciclopropil, morfolinil, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente con la función de hasta tres átomos de flúor; y en el dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil y C₍₃₋₆₎heterocicloalquil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂ y hasta tres átomos de flúor;

50

o A³ y A⁴ se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil y aziridinil, en donde dicho azetidil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, y aziridinil están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente con hasta seis átomos de flúor;

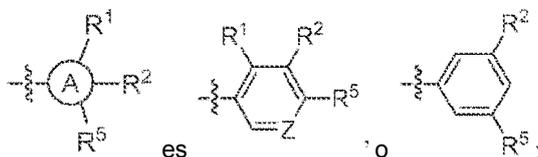
R₇ es H,F, OH, OCH₃, CH₃, CHF₂, CH₂F o CF₃;

55

R₈ es H, o F; o si R⁴ es H, entonces R₇ y R₈ pueden tomarse juntos para formar un anillo C₍₃₋₆₎cicloalquil; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0008] En otra realización de la invención:

60



65

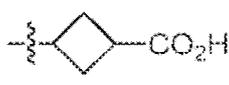
Z es N, o CH;

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₃₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil, OCHF₂, Br, I o ciclopropil; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor;

R² es H, F, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, ciclopropil o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente con hasta cinco átomos de flúor (incluidos CF₃ y CHF₂), y dicho ciclopropil está opcionalmente con OH, CH₃, CF₃, -CN y hasta cinco toques de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil, en donde dichos naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil están opcionalmente sustituidos con F, CHF₂, CH₂F, CF₃ o CH₃; siempre que R² no puede ser H si R¹ es H;

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, o pirrolil; en donde dichos oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil o pirrolil está opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ es



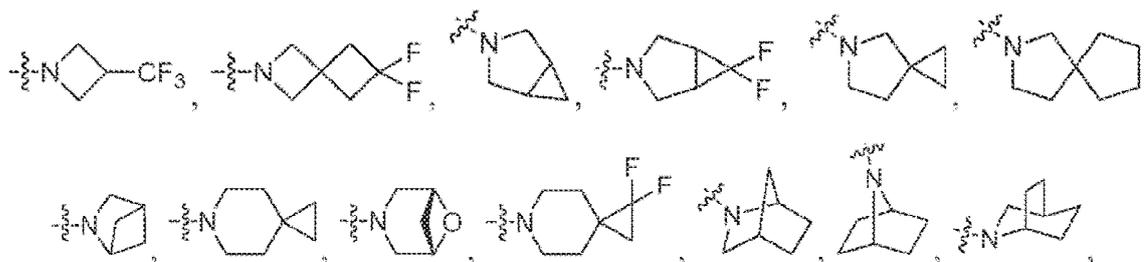
C₍₁₋₄₎alquil (incluyendo C₍₁₋₂₎alquil), C(O)NH₂, o -CN; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente informado con hasta seis átomos de flúor, CO₂H, OH, o -CN (incluyendo CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, y C₍₀₋₁₎alquilC(CH₃)₂OH);

R⁴ es C₍₃₋₆₎cicloalquil, isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OC₍₁₋₄₎alquil, fluorofenil, difluorofenil, piridil, CH₂SO₂CH₃, o NA¹A², en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH₃, dos grupos flúor o dos grupos metil;

A¹ es H, o C₍₁₋₃₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

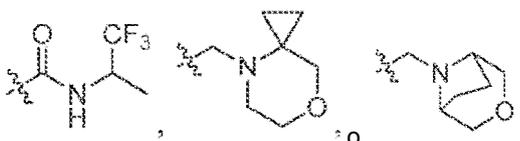
A² es C₍₁₋₄₎alquil, C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil, CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, o CH₂-CCH; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil y dicho C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃ (incluyendo CH₂CH₂-CN);

o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno adjunto para forma un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil; en donde dichos piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil están opcionales sustituidos con CF₃, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil, -CN, OH, CH₂OH, F, Cl, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

R₅ es SO₂NA³A⁴, C₍₁₋₆₎alquil,



en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ o NA³A⁴; y hasta seis átomos de flúor;

A³ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en el que dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente distribuido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil (incluyendo ciclopropil y ciclobutilo), oxetanil o tetrahidrofuranil; en donde C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con ciclopropil, morfolinil, OH, OCH₃ o C(O)NH₂, y adicionalmente con los tres átomos de flúor; y en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil, oxetanil y tetrahidrofuranil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, o C(O)NH₂;

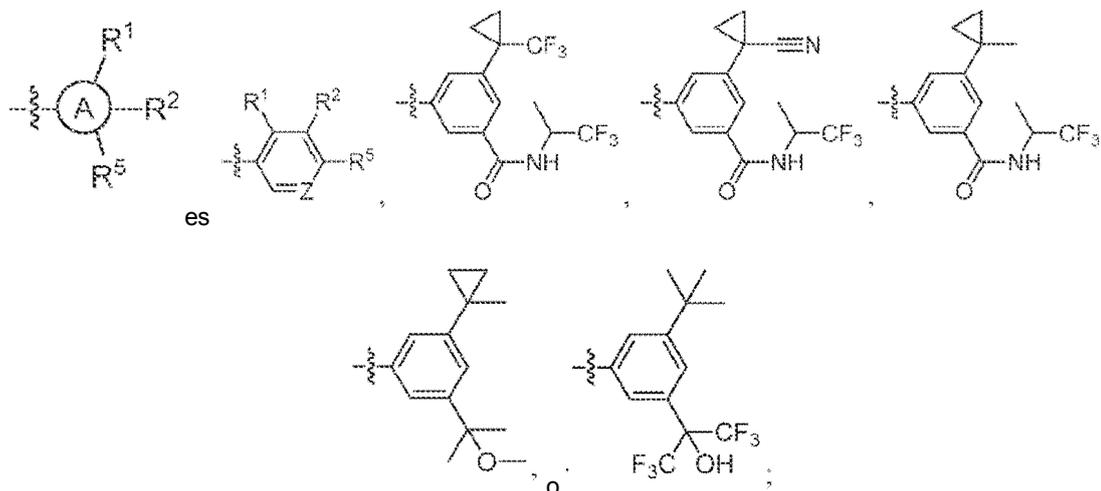
o A³ y A⁴ se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidini, piperidini, morfolinil, piperazinil y pirrolidinil en donde se dice azetidini, piperidini, morfolinil y piperazinil y en el mismo grupo que consiste en CF₃, OH y CH₃; y además opcionalmente con hasta seis átomos de flúor;

R₇ es H, F, OH u OCH₃;

R₈ es H;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

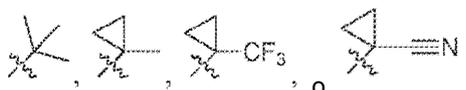
[0009] En otra realización de la invención:



Z es N, o CH;

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₃₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil, OCHF₂ o ciclopropil, en donde dicho C₍₁₋₂₎alquil está opcionalmente atendido con hasta cinco de flúor (incluidos CHF₂ y CF₃);

R² es CHF₂, CF₃, H, F, Cl, -CN,



o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil, en donde dichos naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil están opcionalmente sustituidos con F, CHF₂, CH₂F, CF₃ o CH₃; siempre que R² no puede ser H si R¹ es H;

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, o pirazil, en donde dichos oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil o pirazil está opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ es



$C_{(1-2)}$ alquil (incluyendo CH_3), $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $C_{(0-1)}$ alquil $C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, $C(O)NH_2$, o $-CN$; en donde dicho $C_{(1-2)}$ alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor;

5 R^4 es $C_{(3-6)}$ cicloalquil, isopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$ alquil (incluyendo $OC(CH_3)_3$ y $OCH(CH_3)_2$), fluorofenil, difluorofenil, piridil, $CH_2SO_2CH_3$, o NA^1A^2 , en donde dicho $C_{(3-6)}$ cicloalquil está opcionalmente informado con OCH_3 , dos grupos flúor o dos grupos metil;

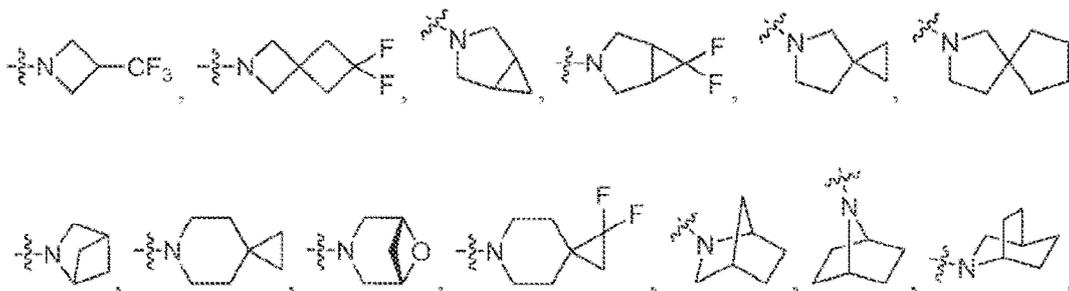
10 A^1 es H, o $C_{(1-3)}$ alquil; en donde dicho $C_{(1-3)}$ alquil está opcionalmente informado con hasta cinco átomos de flúor (incluido CH_2CH_2F);

15 A^2 es $C_{(1-4)}$ alquil (incluyendo $C_{(2-4)}$ alquil), $C_{(0-2)}$ alquil- $C_{(3-6)}$ cicloalquil (incluyendo CH_2 -ciclopentil, CH_2CH_2 -ciclopropil, $C_{(3-4)}$ cicloalquil, y



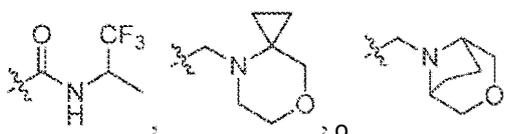
20), $CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$, CH_2-CCH , o CH_2CH_2-CN ; en donde dicho $C_{(1-4)}$ alquil, y dicho $C_{(0-2)}$ alquil- $C_{(3-6)}$ cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

25 o A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adjunto para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



40 tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil; en donde dicho piperidinil, pirrolidinil, piperozinil y morfolinil están opcionalmente sustituidos con CF_3 , CH_2F , CH_2CH_2F , $C_{(1-2)}$ alquil, $-CN$, OH , CH_2OH , o F , y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH_3 y F ;

45 R^5 es $SO_2NA^3A^4$, $C_{(1-6)}$ alquil,



50 en donde dicho $C_{(1-6)}$ alquil está opcionalmente sustituido con OH , OCH_3 o NA^3A^4 ; y hasta seis átomos de flúor (incluido $C(CF_3)_2OH$);

55 A^3 es H, o $C_{(1-4)}$ alquil (incluyendo CH_3CH_2 y $C(CH_3)_3$);

60 A^4 es $C_{(1-6)}$ alquil, ciclopropil, ciclobutil, oxetanil o tetrahidrofuranyl; en donde dicho $C_{(1-6)}$ alquil está opcionalmente informado con ciclopropil, morfolinil, OH , OCH_3 o $C(O)NH_2$, y adicionalmente está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor (incluido $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$ -morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$, y $CH_2C(CH_3)_2OH$); y en donde dichos ciclopropil, ciclobutil, oxetanil y tetrahidrofuranyl están opcionalmente sustituidos con CF_3 , CH_3 , $-CN$ o $C(O)NH_2$;

65 o A^3 y A^4 se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidil, piperidinil, morfolinil, piperazinil y pirrolidinil en donde dichos azetidil, piperidinil, morfolinil y piperazinil están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos seleccionados del grupo que consiste de CF_3 , OH , y CH_3 ; y además, opcionalmente con los tres átomos de flúor;

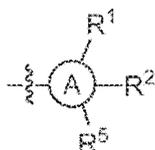
R⁷ es H,F, OH u OCH₃;

R⁸ es H;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0010] En otra realización de la invención:

10

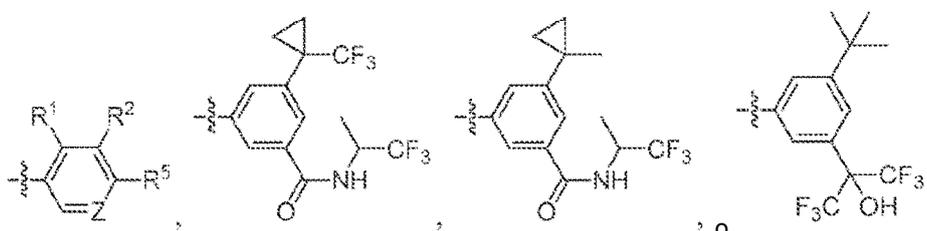


15

es

20

25



30

Z es N, o CH;

R¹ es H, Cl, OCF₃, CF₃, CHF₂, C₍₁₋₃₎alquil (incluyendo CH₂CH₃), -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil (incluyendo OCH₃), u OCHF₂;

35

R² es CHF₂, CF₃, H,F, Cl,

40



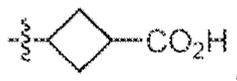
o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil y tetrahidronaftalenil; siempre que R² no puede ser H si R¹ es H;

45

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, o pirimidil, en donde dichos oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil o pirimidil está opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ es

50



55

CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, C₍₀₋₁₎alquilC(CH₃)₂OH (incluyendo C(CH₃)₂OH), CH₂C(CH₃)₂CN, o C(O)NH₂;

R⁴ es C₍₃₋₆₎cicloalquil (incluyendo C₍₄₋₆₎cicloalquil), isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, fluorofenil, difluorofenil o NA¹ A², en donde C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente relacionado con OCH₃, grupos de flúor o grupos de metil;

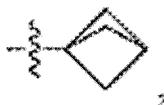
60

A¹ es H, C₍₁₋₃₎alquil (incluyendo CH₂CH₃), o CH₂CH₂F;

A² es C₍₂₋₄₎alquil (incluyendo CH₂CH₃), CH₂-ciclopentil, CH₂CH₂-ciclopropil, C₍₃₋₄₎cicloalquil,

65

5



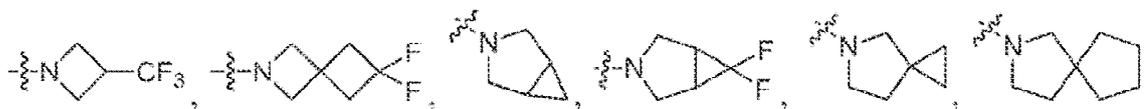
10

CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH o CH₂CH₂-CN; en donde dicho C₍₃₋₄₎cicloalquil está opcionalmente informado con un átomo de flúor y dicho C₍₂₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor (incluyendo CH₂CF₃);

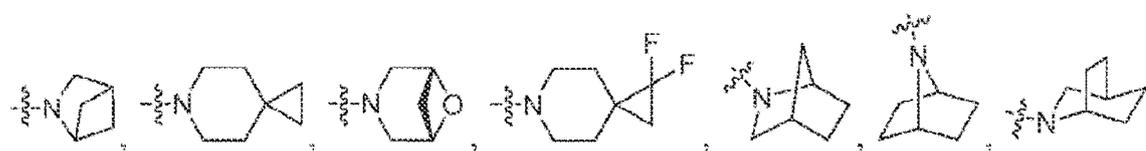
15

o A¹ y A² se pueden tomar juntos con su nitrógeno adjunto para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:

20



25

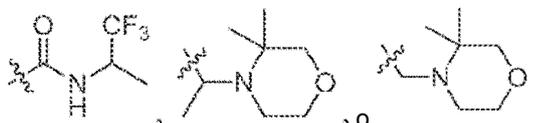


30

tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil y morfolinil; en donde piperidinilo y pirrolidinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil (incluido CH₃), -CN, OH o CH₂OH, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃, y F (incluyendo difluoropiperidinil, fluoropiperidinil);

R⁵ es SO₂NA³A⁴, C(CF₃)₂OH,

35

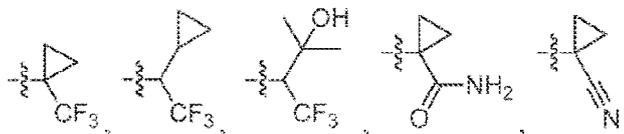


40

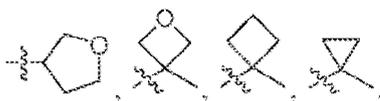
A³ es H, CH₃CH₂ o C(CH₃)₃;

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil (incluido C(CH₃)₃),

45



50



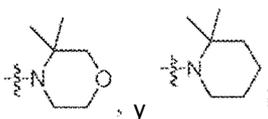
55

C(CH₃)₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂-morfolinil, C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂C(O)NH₂, o CH₂C(CH₃)₂OH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con los tres átomos de flúor;

60

o A³ y A⁴ se pueden tomar juntos con su nitrógeno adjunto para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

65



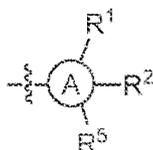
R⁷ es H;

R⁸ es H;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0011] En otra realización de la invención:

10

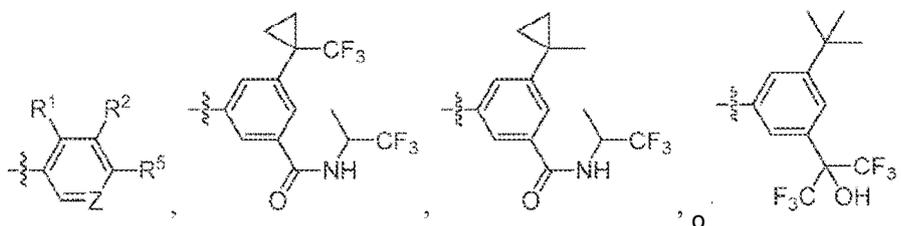


15

es

20

25



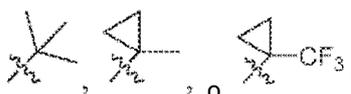
30

Z es N, o CH;

R¹ es H, Cl, OCF₃, CF₃, CHF₂ o F;

R² es CHF₂, CF₃, H, F, Cl,

35

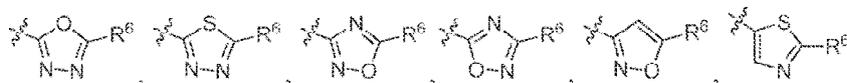


40

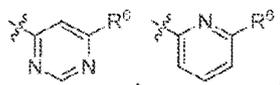
o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil e isoquinolinil; siempre que R² no puede ser H si R¹ es H;

R³ es

45



50

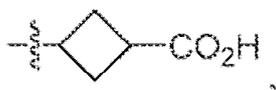


55

o fenil, en donde fenil está opcionalmente aplicado con R⁶;

R⁶ es

60

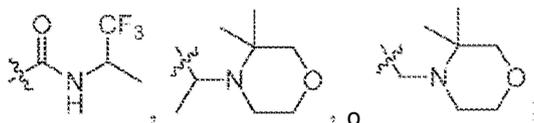


65

CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, o C(CH₃)₂OH;

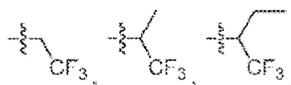
R⁴ es C₍₄₋₆₎cicloalquil, isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, difluoropiperidinil, fluoropiperidinil, fluorofenil o NA¹A², en donde dicho C₍₄₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH₃, dos grupos fluoro o dos grupos metil; y en donde A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno se unen para formar un anillo pirrolidinil, en donde dicho anillo pirrolidinil está opcionalmente sustituido con CH₃, CH₂F, y hasta tres sustituyentes, las opciones del grupo que consiste en CH₃ y F;

R⁵ es SO₂NA³A⁴, C(CF₃)₂OH,



A³ es H;

A⁴ es



o C(CH₃)₃;

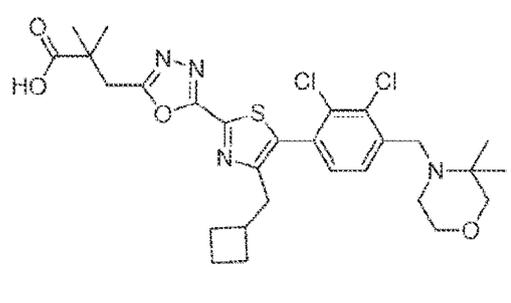
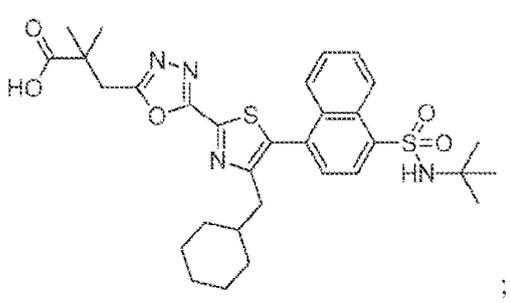
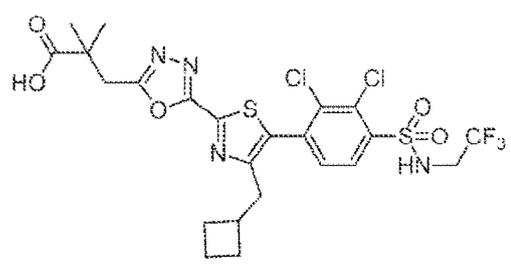
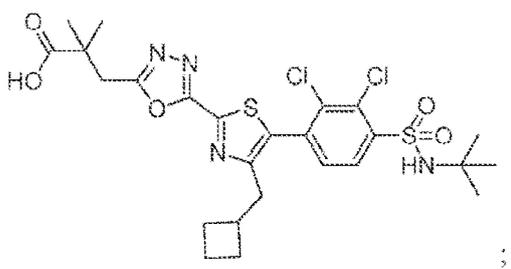
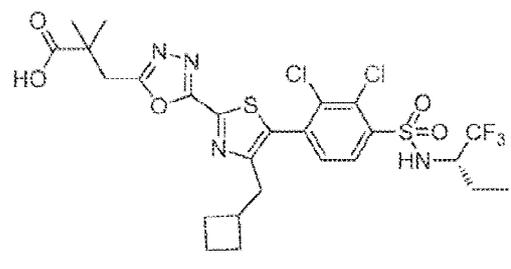
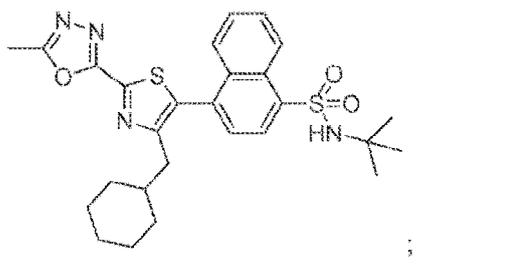
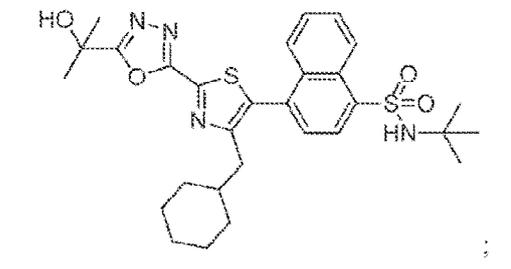
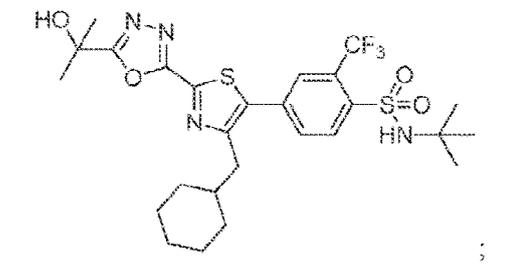
R⁷ es H;

R⁸ es H;

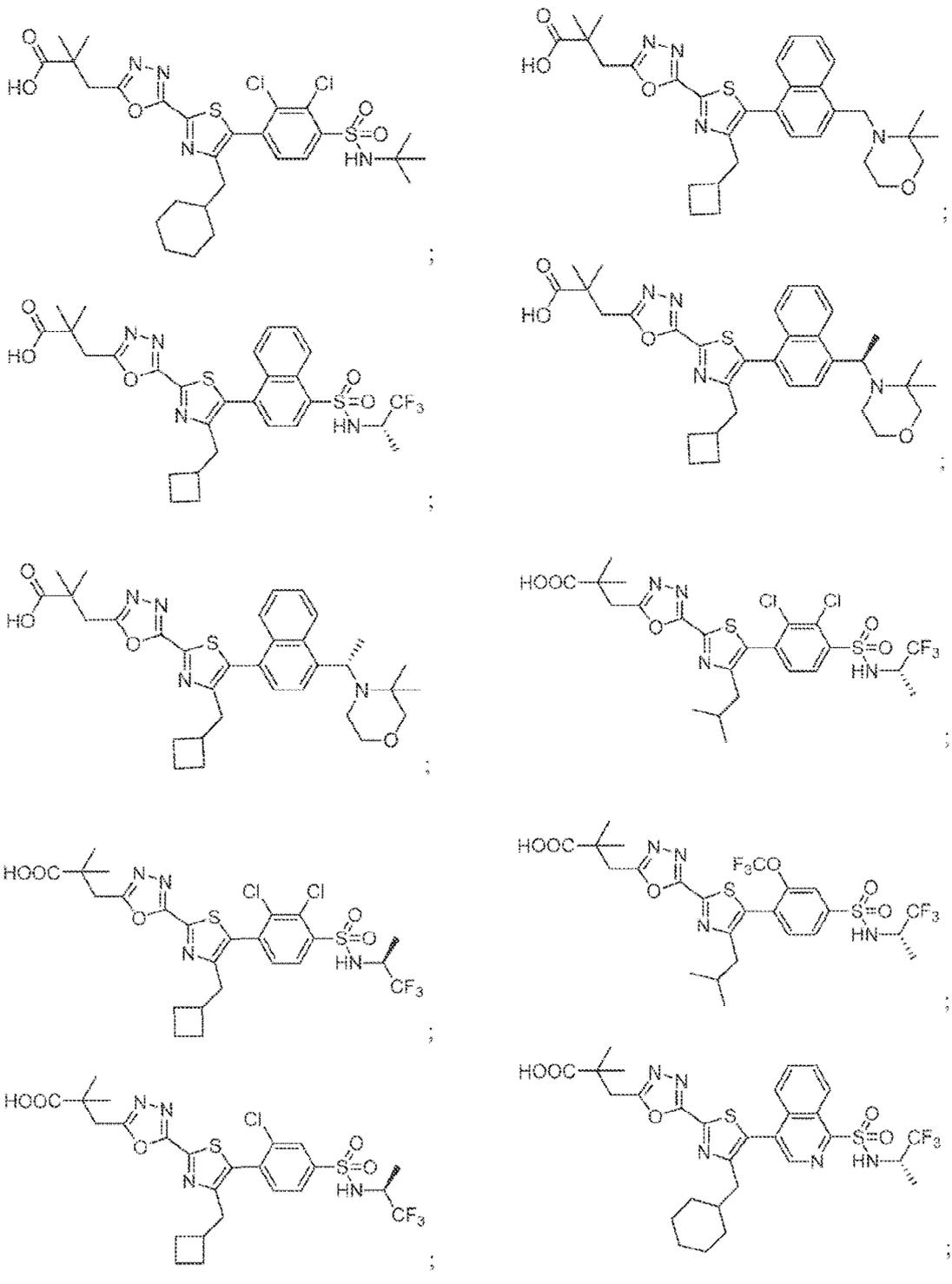
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0012] Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

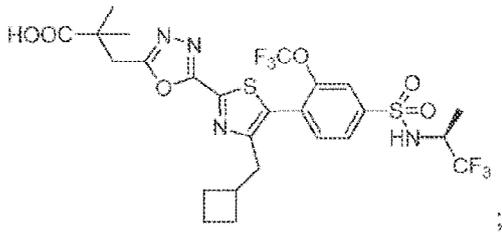
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



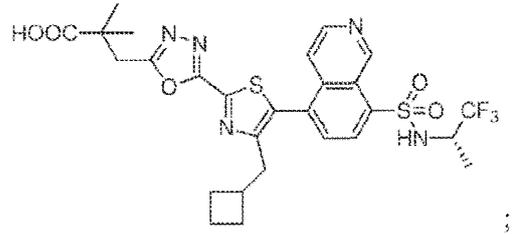
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



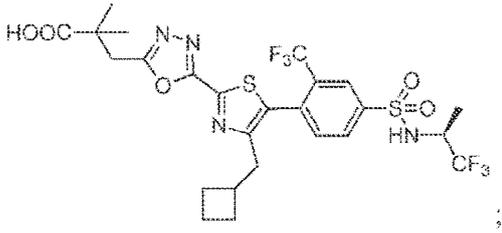
5



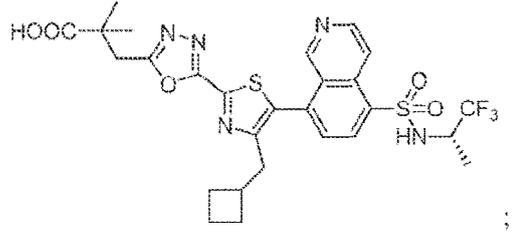
10



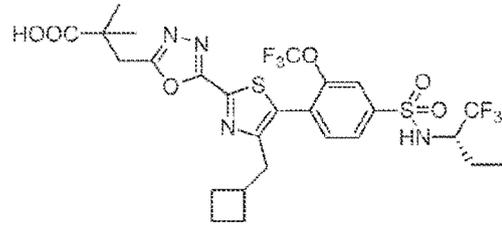
15



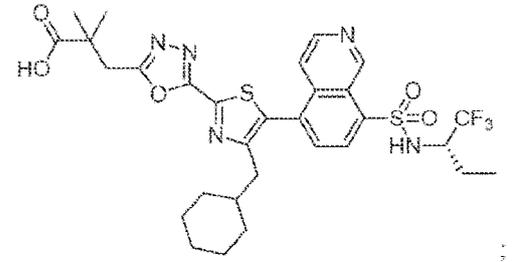
20



25



30



35

40

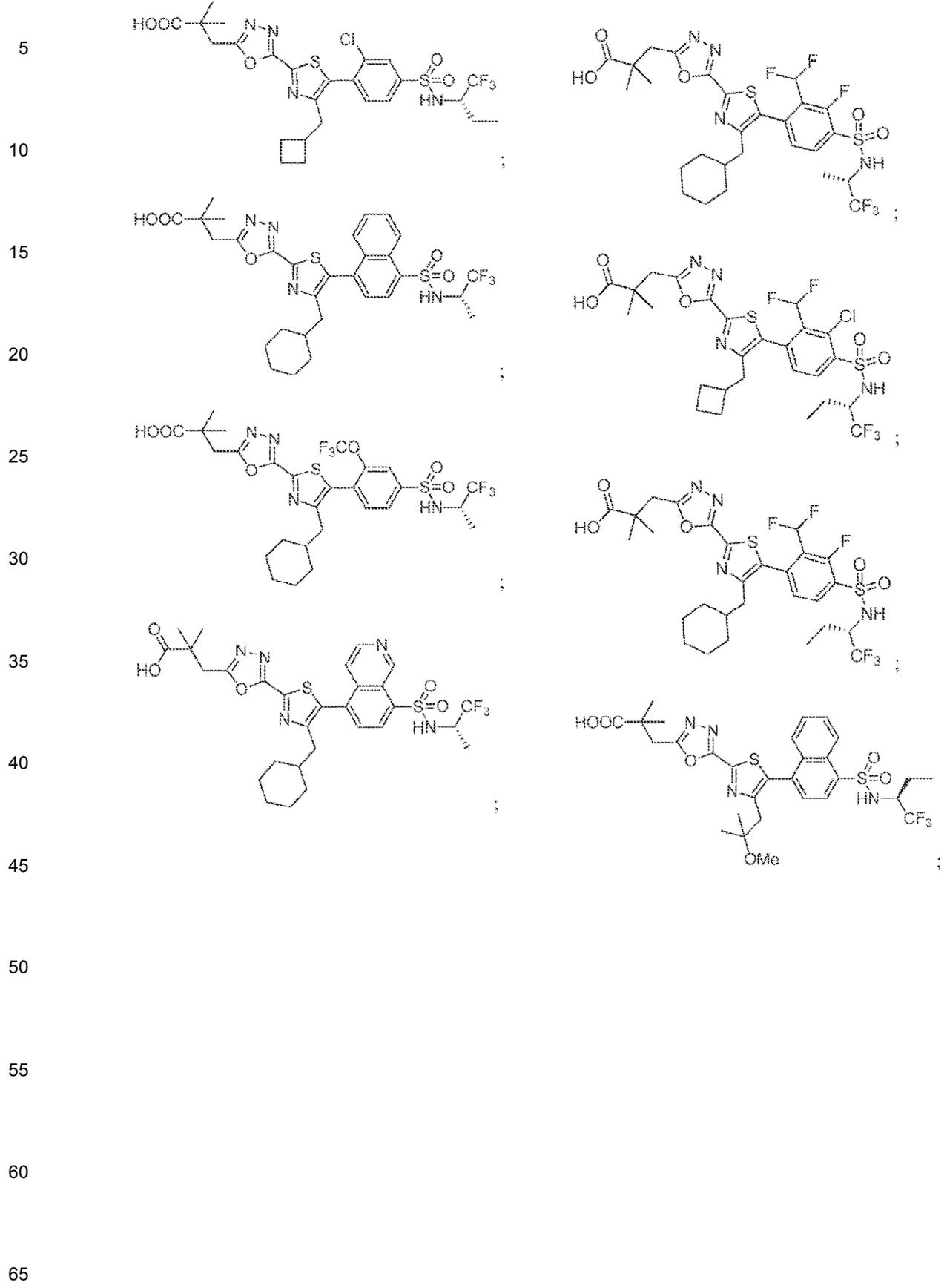
45

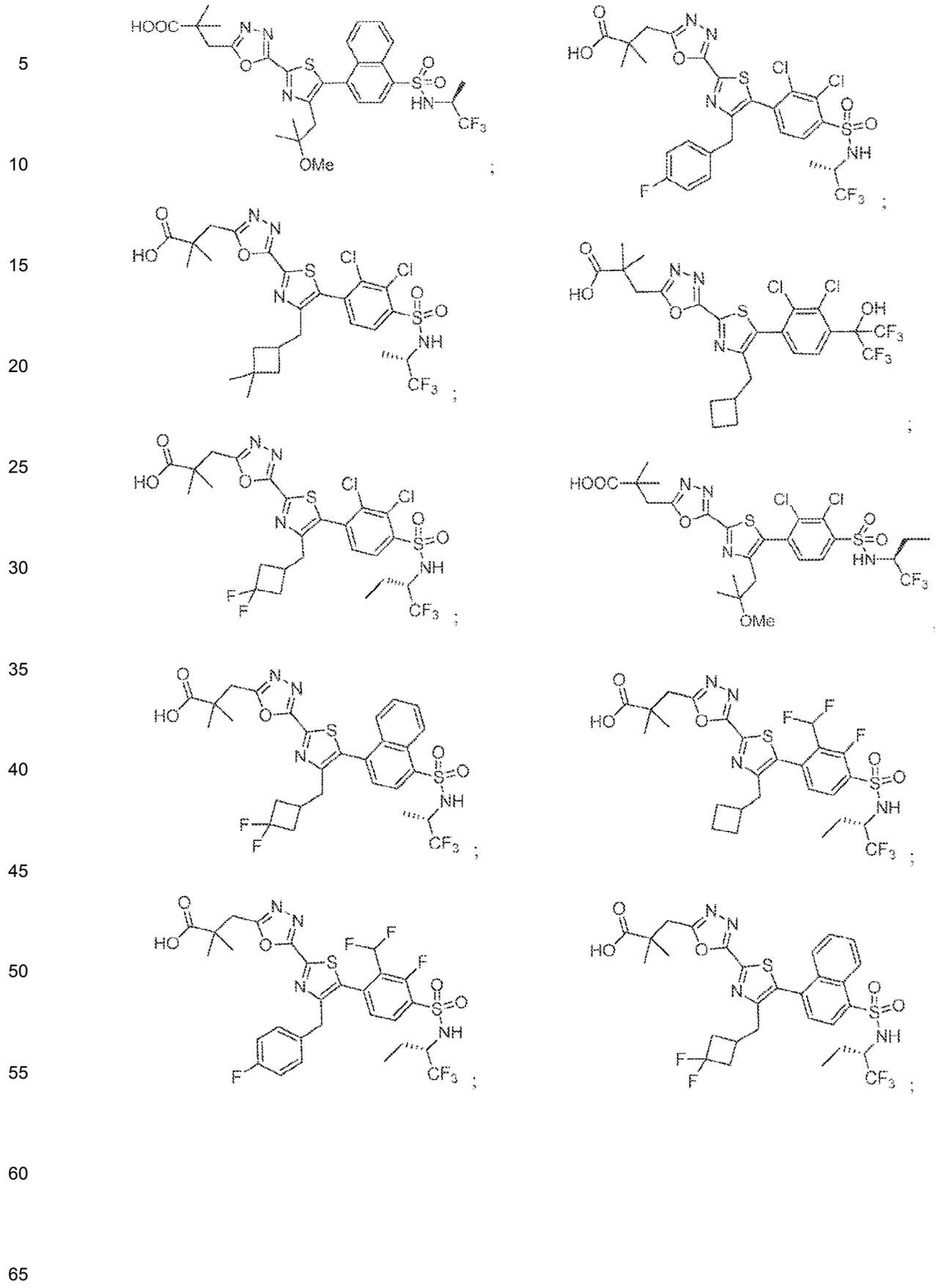
50

55

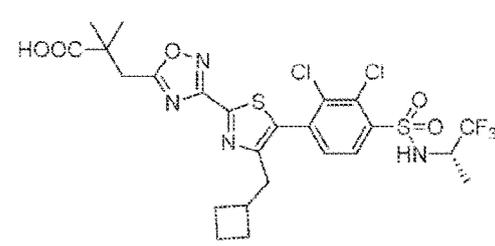
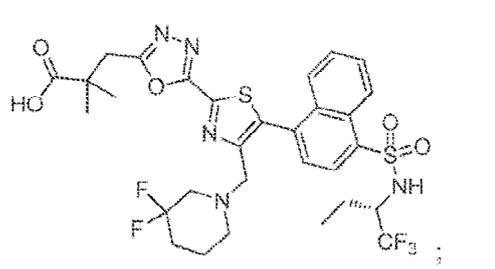
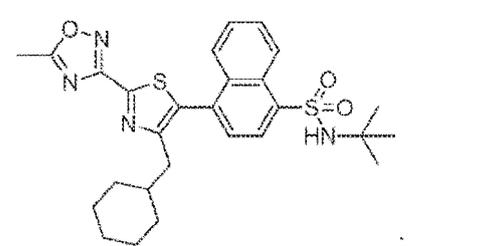
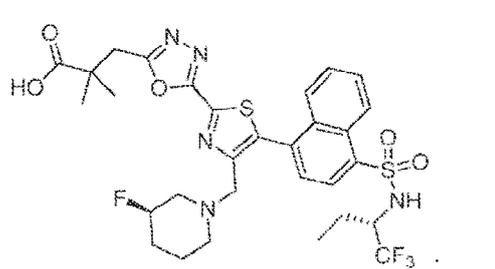
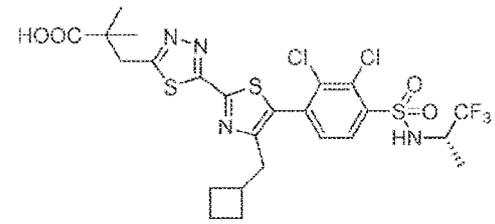
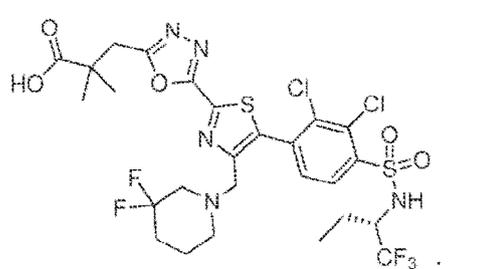
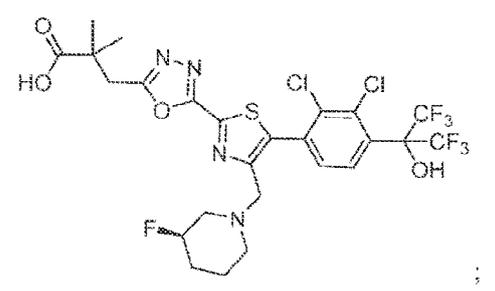
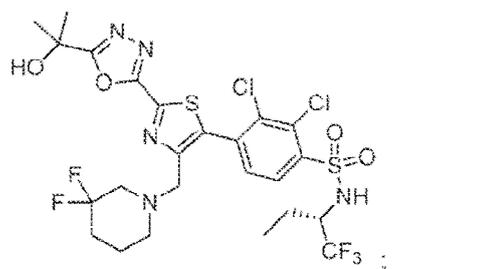
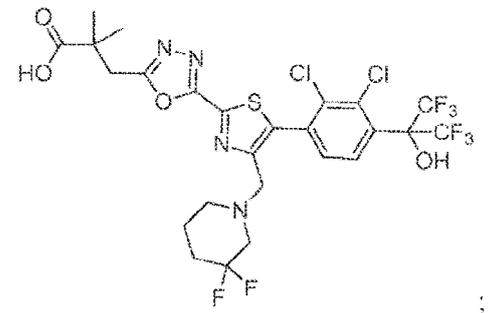
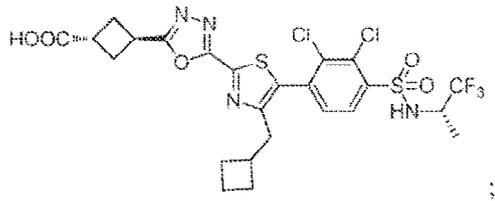
60

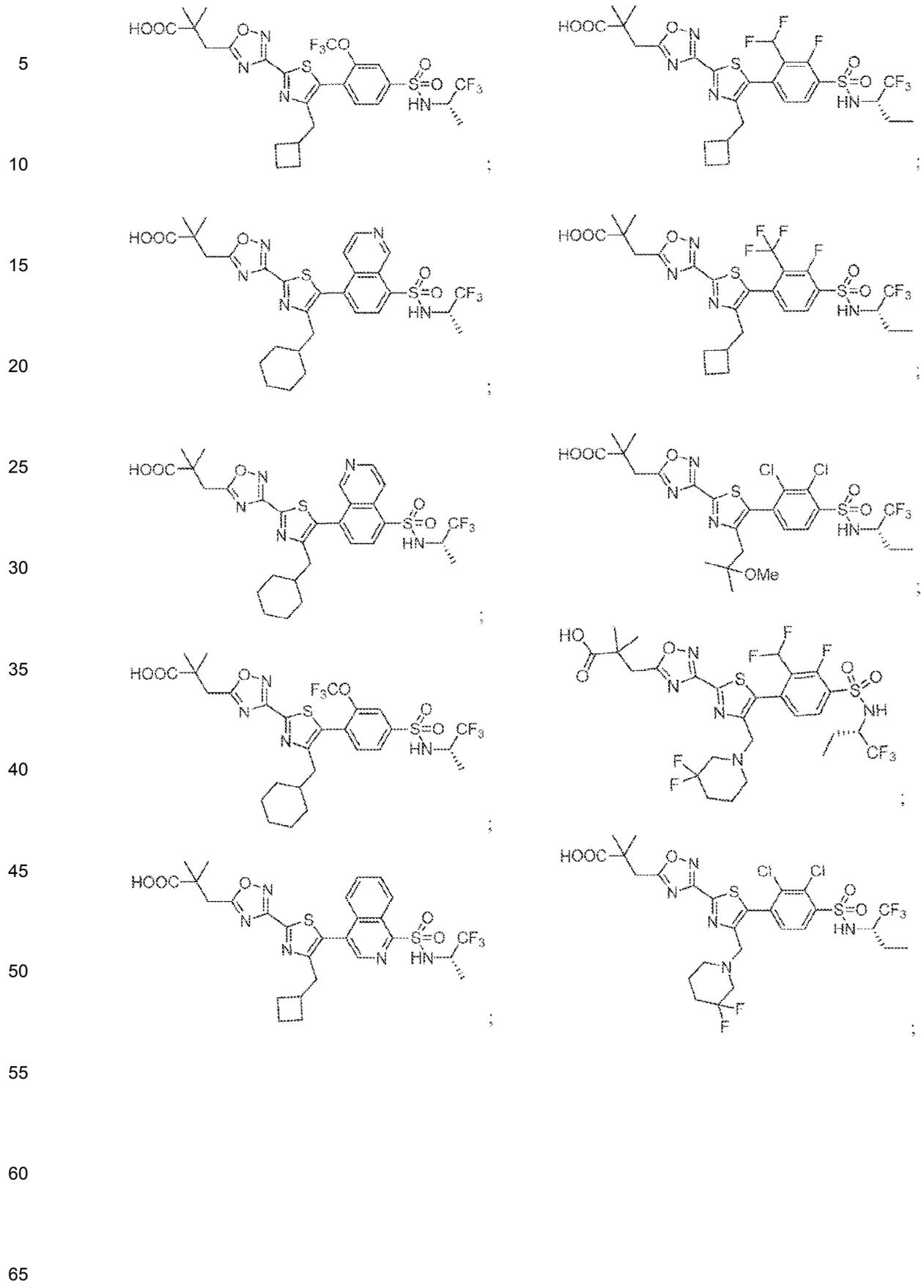
65

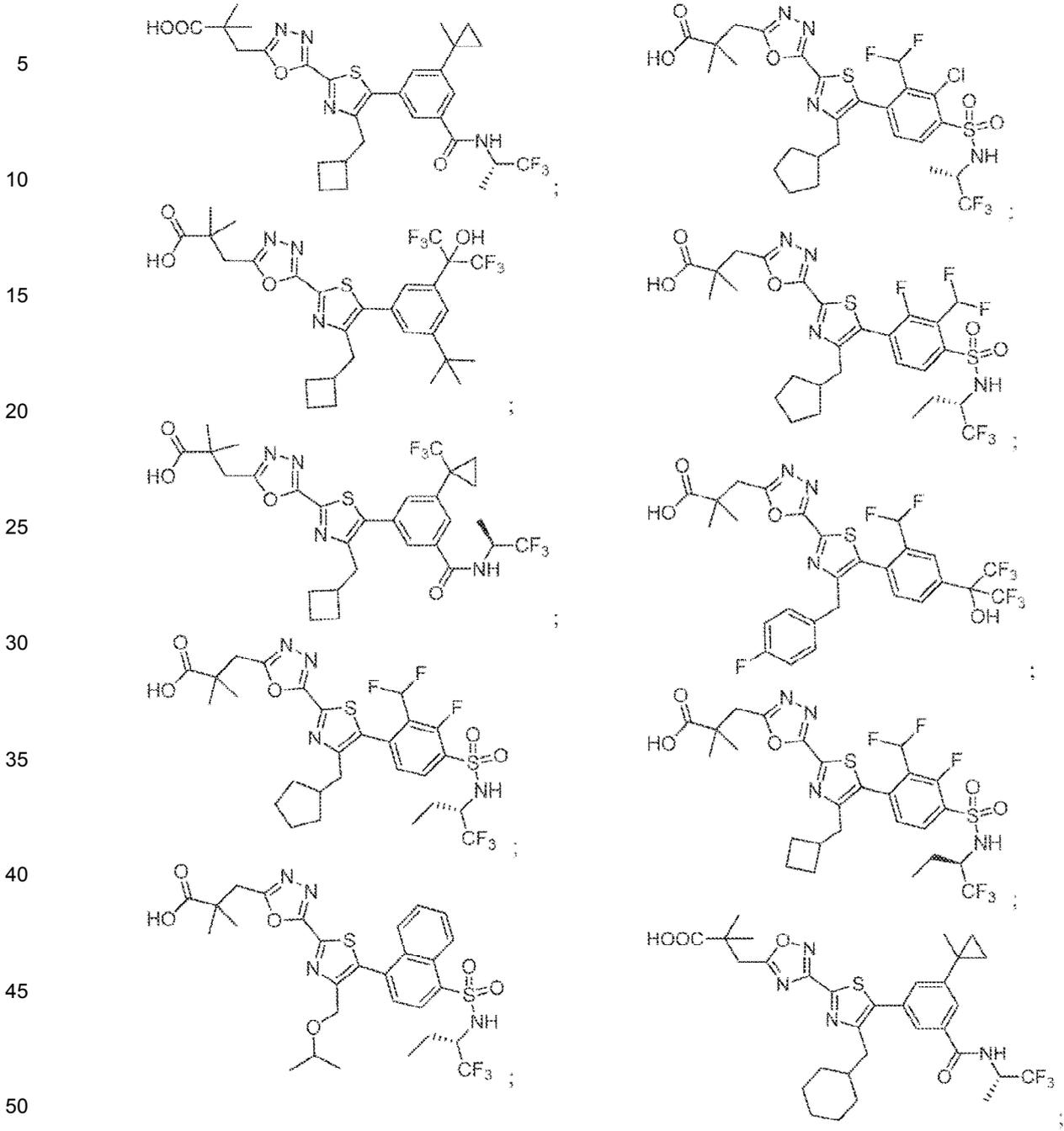


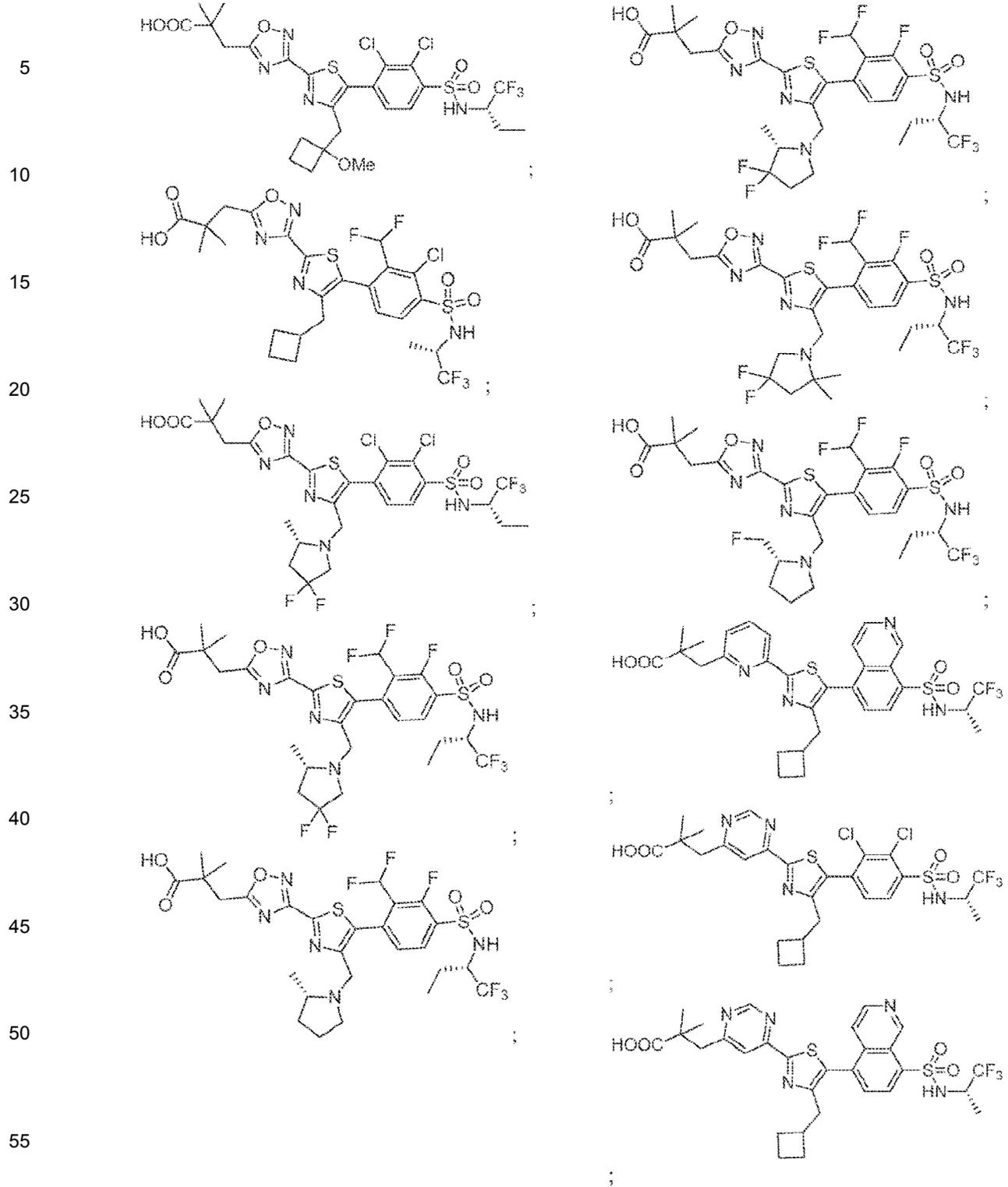


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

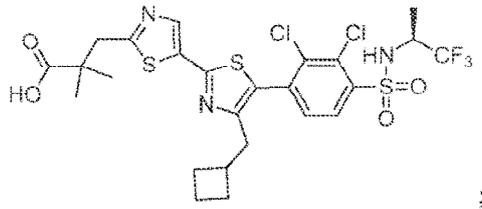






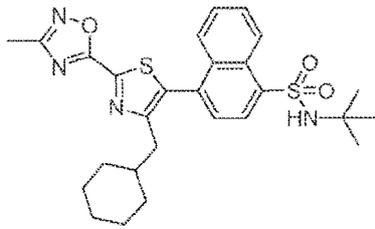


5



;

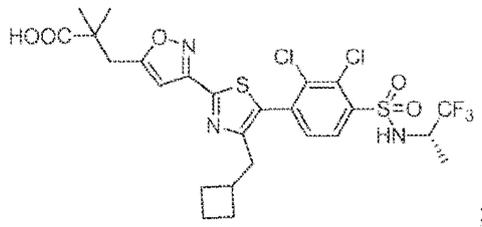
10



;

15

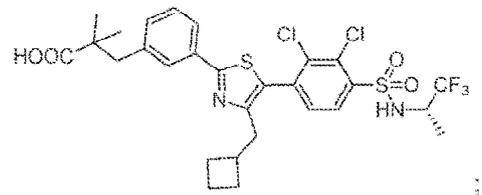
20



;

25

30



;

35

40

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0013] Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

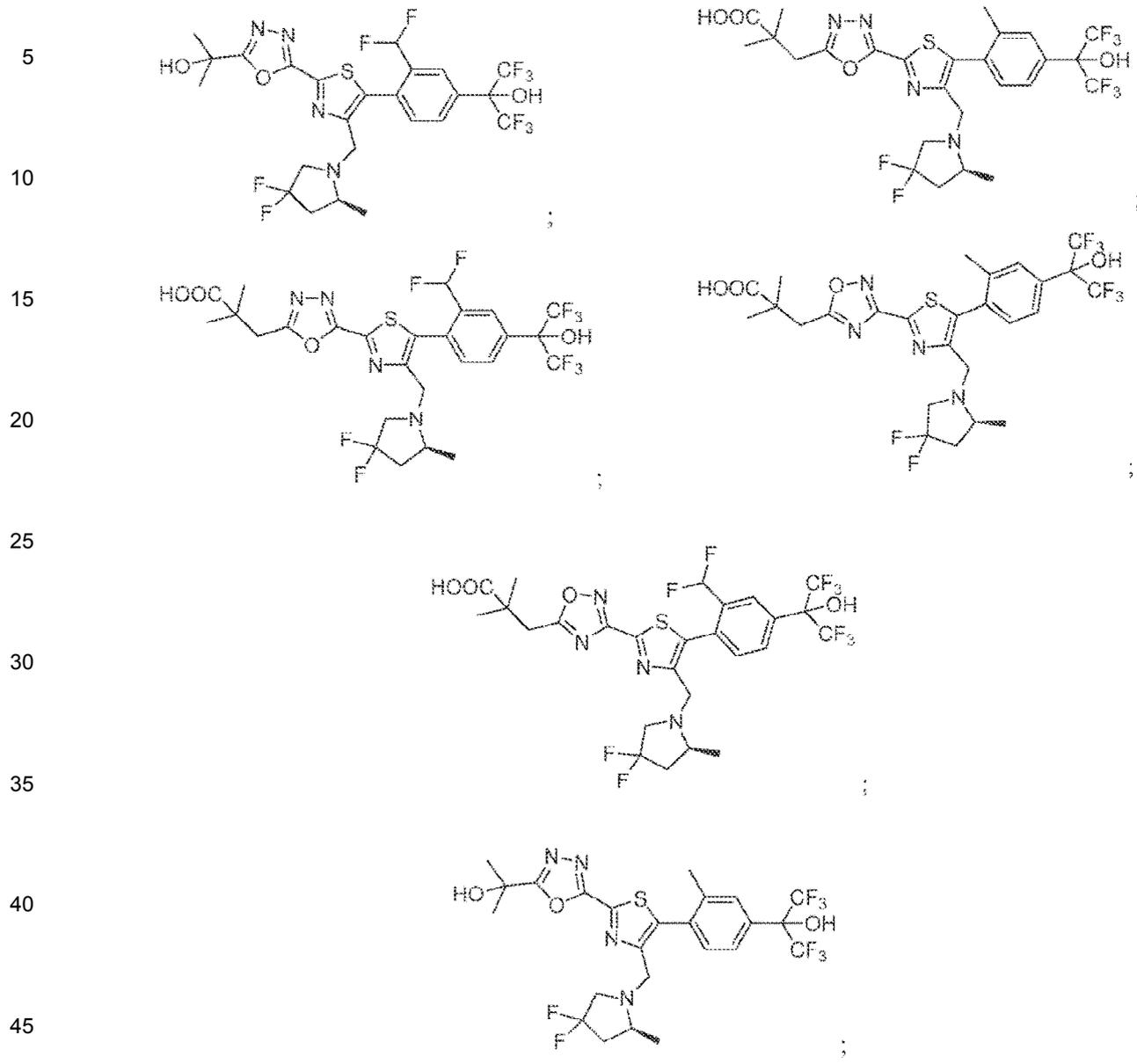
45

50

55

60

65



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 **[0014]** Otra forma de la invención en un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0015] La presente invención también proporciona los compuestos para el uso en un método para prevenir, tratar o mejorar el síndrome inflamatorio mediado por ROR γ t, el trastorno o la enfermedad que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0016] La presente invención proporciona los compuestos para el uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que forma parte de: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, nefritis, rechazo del alineamiento del cuerpo, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococcia invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a esteroides, asma neutrofílico, enfermedades periodontales, perioditis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica,

angiostenosis, reestenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata o estómago, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0017] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriásica artritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

[0018] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0019] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espiilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0020] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, y psoriasis que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0021] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y psoriasis.

[0022] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0023] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0024] La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde síndrome, trastorno o enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0025] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0026] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es una espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0027] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde dicha enfermedad inflamatoria del intestino es una enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0028] La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar una

enfermedad inflamatoria del intestino, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es una colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 **[0029]** La presente invención proporciona un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un asma neutrofílica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 **[0030]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un asma resistente a esteroides que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma. La presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento o la mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de
15 Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0031] La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.
20

[0032] La invención también se refiere a compuestos para uso en métodos para modular la actividad de ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

25 DEFINICIONES

[0033] El término "administrar" con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en el presente documento usando un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Los métodos de la invención deben entenderse como abarcar todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.
30

El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, típicamente un mamífero, típicamente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o es susceptible de) desarrollar un síndrome o trastorno, o enfermedad asociada con la expresión aberrante de ROR γ t o la sobreexpresión de ROR γ t, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión aberrante de ROR γ t o sobreexpresión de ROR γ t.
35

[0034] El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.
40

[0035] Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
45

[0036] El término "alquil" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, *tert*-butil, pentil, isopentil, hexil, isohexil, heptil, octil, 2,2,4-trimetilpentil, nonil, decil, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquil puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH o hasta dos átomos de flúor.
50

[0037] El término "C_(ab)" (donde a y b son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquil, alquenil, alquiniil, alcoxi o cicloalquil o a la porción alquil de un radical en el que el alquil aparece como la raíz del prefijo que contiene átomos de carbono de a a b. Por ejemplo, C₍₁₋₄₎ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.
55

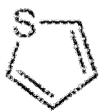
[0038] El término "cicloalquil" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los radicales cicloalquil típicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil y ciclooctil. Ejemplos adicionales incluyen C₍₃₋₆₎cicloalquil, C₍₅₋₈₎cicloalquil, decahidronaftalenil y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenil.
60

[0039] Cualquier grupo cicloalquil puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH, o hasta dos átomos
65

de flúor.

[0040] El término "heterocicloalquil" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un átomo del anillo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno. Los radicales heterocicloalquil típicos incluyen azetidil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, oxetanil y tetrahidrofuranil. Los átomos de azufre en el anillo del grupo heterocicloalquil pueden estar en cualquier estado de oxidación.

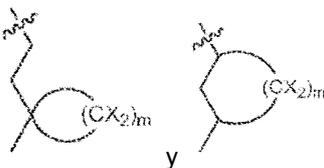
[0041] Como se usa en el presente documento, el término "tiofenil" pretende describir el radical formado eliminando un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



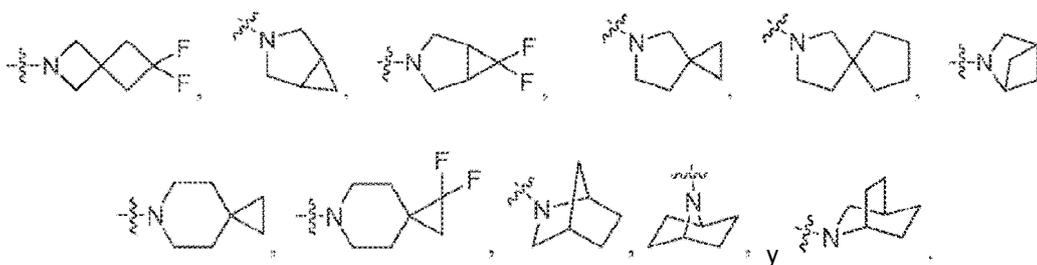
[0042] Cuando una variable, como "n" en $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$, aparece más de una vez en una fórmula química, cada definición se considera independiente.

[0043] Cuando un sustituyente alquil, tal como pero no limitado a $C_{(1-6)}$ alquil, aparece más de una vez en un compuesto de Fórmula I, cada sustitución en dicho grupo alquil se selecciona independientemente.

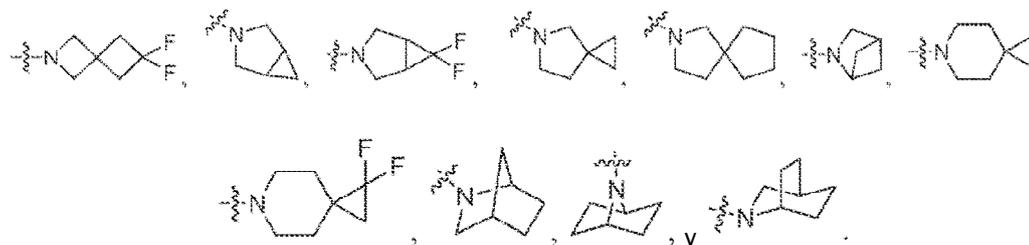
[0044] Un grupo alquil puede estar sustituido como se describe en la memoria descriptiva. Cuando un grupo alquil está sustituido con el dirradical $-(CX_2)_m$, ambos extremos del dirradical pueden estar unidos a los mismos o diferentes átomos de carbono. Por ejemplo, ambos



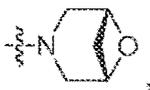
son ejemplos de sustitución de $-(CX_2)_m-$ en un grupo butil. Los ejemplos de sustitución de $-(CX_2)_m-$ incluyen sin limitación



[0045] De manera similar, $-(CX_2)_n-$, o $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ la sustitución dirradical puede ocurrir en los mismos o diferentes anillos de carbono. Los ejemplos de sustitución $-(CX_2)_n-$ incluyen sin limitación



[0046] Los ejemplos de sustitución $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ incluyen sin limitación



5

y

10



15 SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

[0047] Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, eslato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato y trietiodido. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no están limitados a, hidróxico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfónico, ácido sacarínico o trifluoroacético.

[0048] Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroxiometil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxiometil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxico de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio, butóxido, potasio, hidróxico de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxico de sodio, trietanolamina o zinc.

35 MÉTODOS DE USO

[0049] La presente invención está dirigida a compuestos para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamada mediada por ROR γ t que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Dado que ROR γ t es una isoforma N-terminal de ROR γ , se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores de ROR γ t probablemente también sean moduladores de ROR γ . Por lo tanto, la descripción mecánica "moduladores ROR γ t" pretende abarcar también los moduladores ROR γ . Cuando se emplean como moduladores de ROR γ t, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosis administrada se verá afectada por factores como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados. También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosis óptimas para ser administradas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que sean adecuados rangos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de esta invención.

[0050] Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo conocido farmacéuticamente aceptable. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente adecuado, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

[0051] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, alcanforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato,

propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquil.

[0052] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cumpla su propósito pretendido. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. De forma alternativa o concurrente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

[0053] La presente invención también abarca un método para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLÍMEROS Y SOLVATOS.

[0054] Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno.

En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" está destinado a abarcar tanto los solvatos en fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la Fórmula I para uso como un medicamento.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad ROR γ t elevada o aberrante.

[0055] Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de Fórmula I, comprenda todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sea de forma natural o sintética. Producido, ya sea con abundancia natural o en forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces simples donde la barrera de la tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformadores. Debe entenderse que todos estos conformadores y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro estérico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC

quiral.

[0056] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; Y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos de protección pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

10 ABREVIATURAS

[0057] En este documento y en toda la solicitud, se pueden usar las siguientes abreviaturas.

15	Ac	acetil
	APCI	ionización química a presión atmosférica
	br	ancho
	Bu	butil
	Cy	Ciclohexil
20	d	doblete
	dba	dibencilidenacetona
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
	DAST	trifluoruro de dietilamina de azufre
	DCM	diclorometano
25	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünigs)
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	éter dimetílico de etilenglicol
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
	EDC·HCl	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	ESI	ionización por electrospray
	Et	etil
35	Et ₂ O	éter dietílico

40

45

50

55

60

65

5	EtOAc	acetato de etil
	FCC	cromatografía de columna flash
	h	hora
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertz
10	IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
	Lawesson Reagent	2,4-Bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano
	LDA	diisopropilamida de litio
	m	múltiple
	M	molar (moles/litro)
15	Me	metil
	min	minutos
	Ms	metanosulfonilo
	MS	espectrometría de masas
	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
20	NBS	N-bromosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PE	éter de petróleo
	Ph	fenil
	pin	pinacolato
25	Piv	pivaloil (Me ₃ CO)
	ppm	partes por millón
	psi	libras por pulgada cuadrada
	q	cuarteto
	rt	temperatura ambiente
30	s	singlete
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetil
	t	triplete
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
35	TEA	triethylamina
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanyl
	Tf	trifluorometanosulfonil
	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetilsilil
	Ts	p-toluenosulfonil

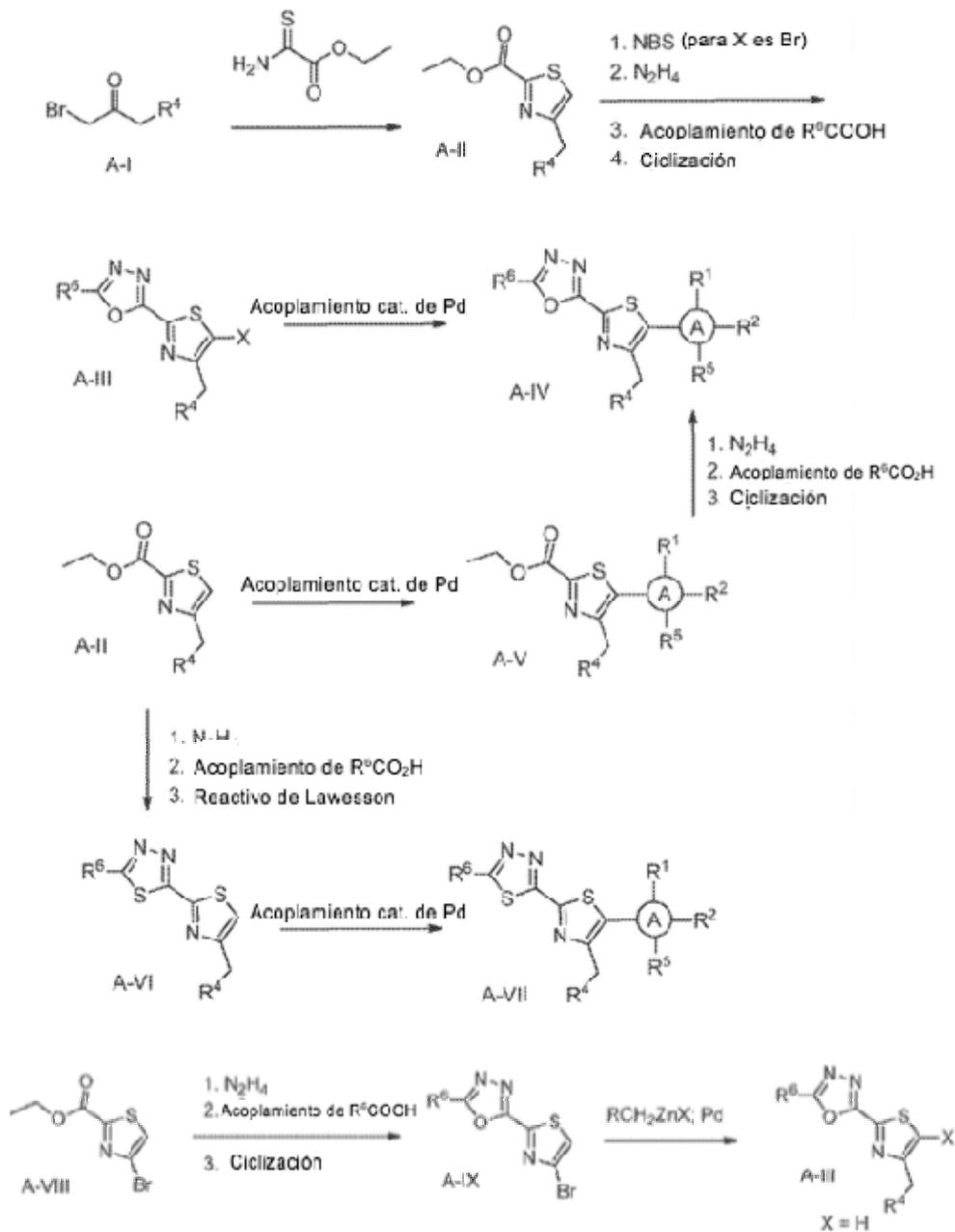
ESQUEMAS GENERALES

45 **[0058]** Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una combinación de métodos conocidos en la técnica que incluyen los procedimientos descritos en los Esquemas I a XII a continuación. Los siguientes esquemas de reacción solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

50 **[0059]** El Esquema I describe la preparación de [1,3,4]-oxadiazols y [1,3,4]-tiadiazoles de la presente invención. Las cetonas α -bromadas **A-I** pueden ciclarse usando 2-amino-2-tioacetato de etil para dar intermedios de tiazol **A-II** como se describe en el documento WO2013/178362. El tratamiento posterior con hidracina seguido de acoplamiento a los ácidos carboxílicos R⁶COOH y la ciclación con, por ejemplo, TsCl o Tf₂O, proporciona los intermedios de [1,3,4]-oxadiazol **A-III** (X = H). Esta secuencia puede aplicarse alternativamente a una **A-II** bromada, que requiere una etapa de bromación antes de la formación de hidrazida. El acoplamiento catalizado por Pd con un haluro de aril apropiado o un éster aril borónico (en el caso de un procedimiento de Suzuki) proporciona compuestos de la estructura **A-IV**. Los intermedios **A-III** pueden prepararse para una ruta alternativa que utiliza un orden de pasos diferente. La reacción de intermedios tales como **A-VIII** con hidracina seguido de acoplamiento al ácido carboxílico R⁶COOH y la ciclación con, por ejemplo, TsCl, produce los intermedios de [1,3,4]-oxadiazol **A-IX**. El acoplamiento catalizado por paladio con un reactivo de alquilmc apropiado proporciona entonces los compuestos intermedios **A-III**. Una ruta alternativa utiliza un orden diferente de pasos, comenzando con un acoplamiento catalizado por paladio de los intermedios **A-II** con un haluro de aril apropiado. A esto le sigue el tratamiento con hidrazina, el acoplamiento a R⁶COOH y la ciclación como se describió previamente para proporcionar los intermedios **A-IV**. [1,3,4]-Tiadiazoles se pueden preparar de manera similar. La reacción de los compuestos intermedios **A-II** con hidracina seguida de acoplamiento al ácido carboxílico R⁶COOH y el tratamiento con reactivo de Lawesson a temperatura elevada

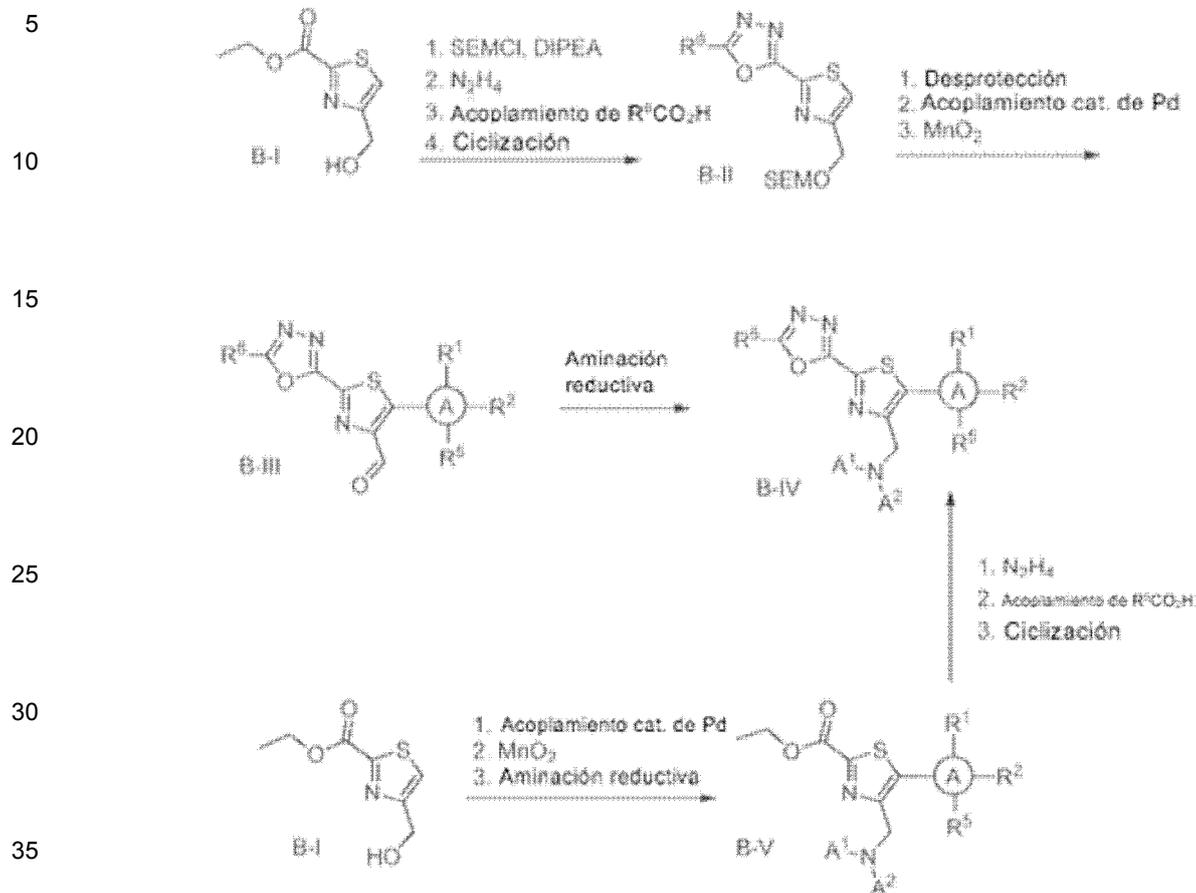
produce [1,3,4]-tiadiazoles **A-VI**. El acoplamiento catalizado con paladio con un haluro de aril apropiado conduce a compuestos de estructura **A-VII**.

Esquema I



[0060] El esquema II ilustra la preparación de [1,3,4]-oxadiazoles de la presente invención que lleva un grupo amina NA^1A^2 como sustituyente R^4 . El 1-bromo-3-hidroxiopropan-2-ona se puede ciclar con 2-amino-2-tioacetato de etil para dar el intermedio de tiazol **B-I**. La protección usando SEMCl es seguida por formación de hidrazida de acil, acoplamiento R^6COOH y ciclación usando, por ejemplo, TsCl, para proporcionar intermedios **B-II**. La desprotección usando HCl es seguida por un acoplamiento catalizado con paladio con un haluro de aril apropiado y oxidación selectiva usando, por ejemplo, MnO_2 , para dar los intermedios de aldehído **B-III**. La aminación reductora conduce a compuestos de estructura **B-IV**. Alternativamente, **B-I** puede convertirse primero en **B-V** mediante una secuencia de acoplamiento catalizado por paladio, oxidación de MnO_2 y aminación reductiva. Los compuestos de estructura **B-IV** pueden obtenerse de **B-V** aplicando los mismos tres pasos de éster a oxadiazol como se describe para la preparación de **B-II**.

Esquema II



40 **[0061]** [1,2,4]-Oxadiazoles de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema III. Los intermedios de éster de tiazol **A-II** se pueden convertir en **C-I** usando una secuencia de amonólisis de éster, deshidratación con TFAA y formación de amidoxima con hidroxilamina. La secuencia se inicia con un paso de bromación en el caso de intermedios **C-I** con $X = Br$. Acilación de **C-I** con R^6COOH y la posterior ciclación produce los intermedios de [1,2,4]-oxadiazol **C-II**. El acoplamiento catalizado por paladio usando haluros de aril apropiados o ácidos o ésteres aril borónicos conduce a compuestos de estructura **C-III**. El tratamiento de los intermedios de tiazol bromados **A-II** con una amidoxima sustituida en R^6 da como resultado la formación de los intermedios **C-IV** de [1,2,4]-ox-adiazol con un sustituyente R^6 en la posición 5. El acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster aril borónico apropiado conduce a compuestos de estructura **C-V**.

50

55

60

65

Esquema III

5

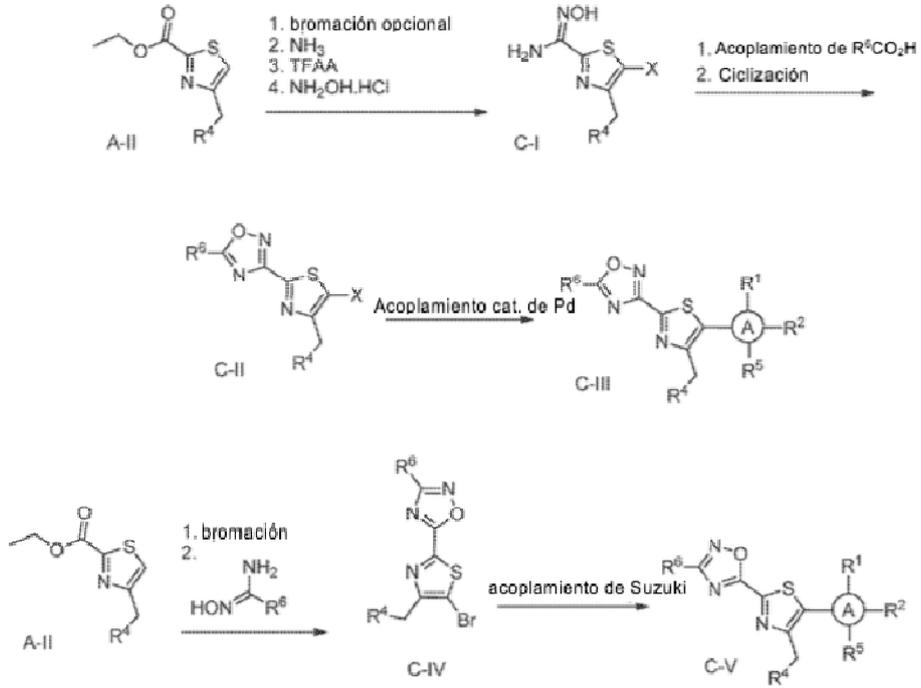
10

15

20

25

30



X es H, Br

35

40

45

50

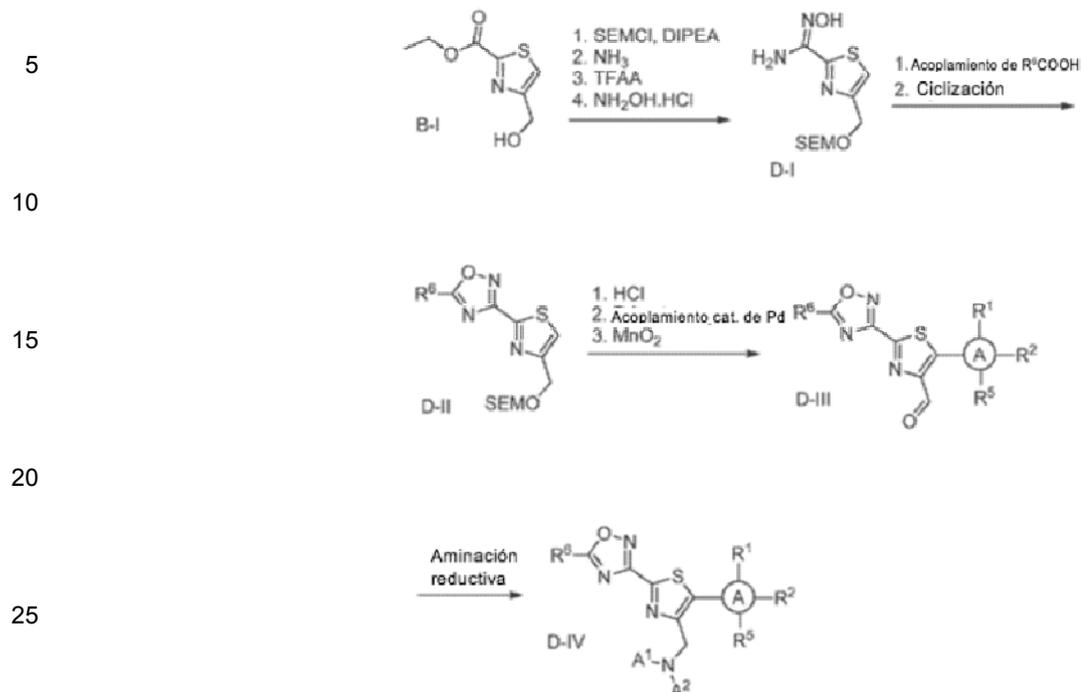
55

60

65

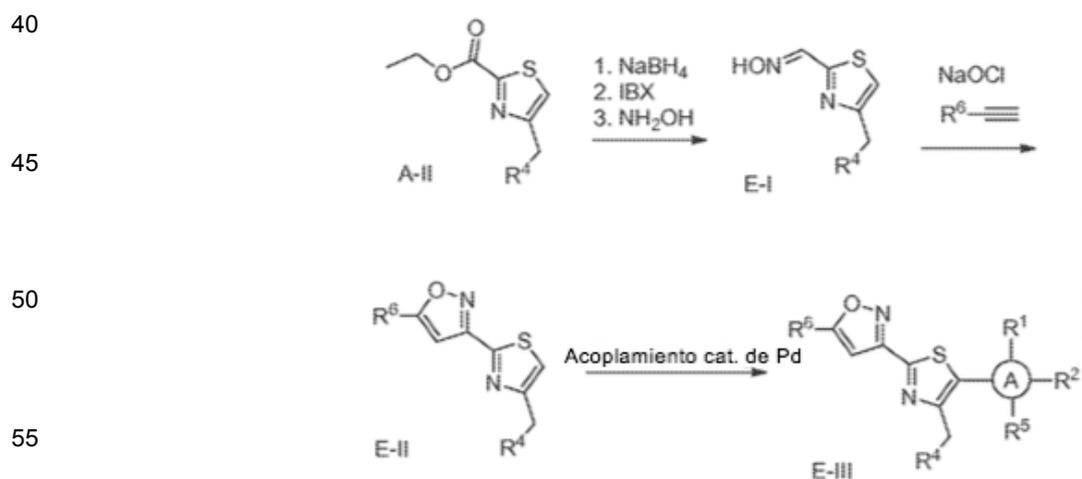
[0062] El Esquema IV muestra la preparación de [1,2,4]-oxadiazoles de la presente invención que lleva un grupo amina NA¹A² como sustituyente R⁴. **B-I** se protege mediante el uso de SEMCl seguido de amonólisis, deshidratación con TFAA y formación de amidoxima usando hidroxilamina para dar **D-I**. La acilación con R⁶COOH y la ciclización produce intermedios **D-II** que se desprotegen, se acoplan a un haluro de aril apropiado utilizando un catalizador de paladio y se oxidan con, por ejemplo, MnO₂. Para dar intermedios de aldehído **D-III**. La aminación reductora conduce a compuestos de estructura **D-IV**.

Esquema IV



[0063] La preparación de isoxazoles de la presente invención se muestra en el Esquema V. Los intermedios **A-II** pueden reducirse a alcoholes usando NaBH_4 . La oxidación con IBX y el tratamiento del aldehído resultante con hidroxilamina produce intermedios de oxima **E-I**. La formación de óxido de nitril y la ciclación [3+2] con un alquino sustituido con R^6 conduce a isoxazoles **E-II**. El acoplamiento catalizado con paladio con un haluro de aril apropiado proporciona compuestos de estructura **E-III**.

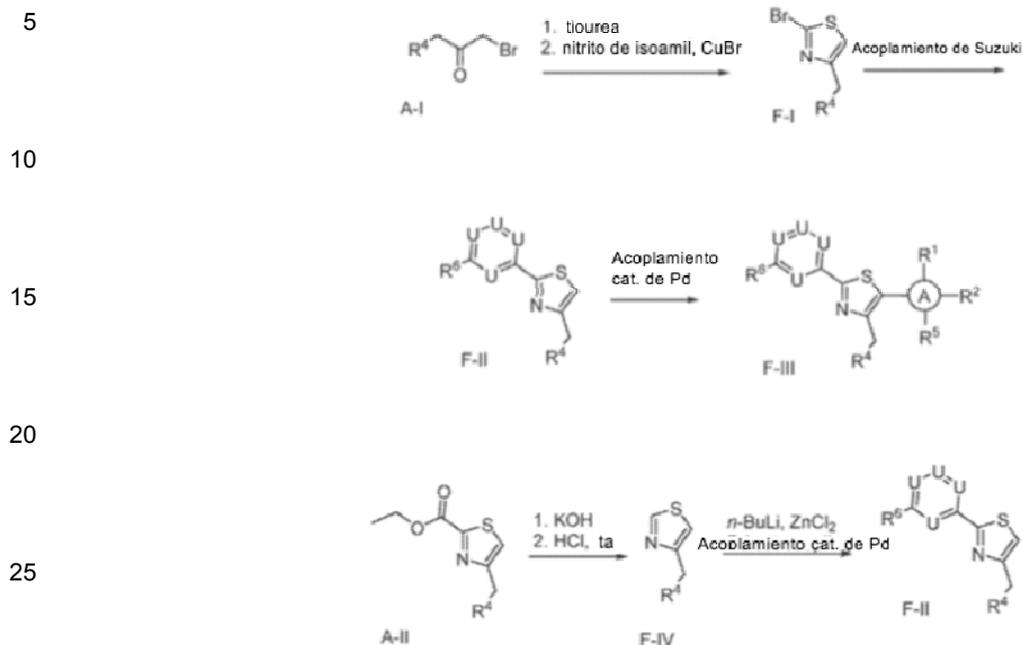
Esquema V



[0064] El esquema VI describe la síntesis de los anillos aril y heteroaril de 6 miembros de la presente invención. Los bromocetonas **A-I** se pueden ciclar con tiourea para formar intermedios de aminotiazol, que luego pueden sufrir la reacción de Sandmeyer utilizando, por ejemplo, nitrito de isoamilo y CuBr , para dar los intermedios de bromotiazol **F-I**. Las reacciones de Suzuki con un aril/heteroaril ($\text{U} = \text{CH}$ o N) borónico o éster apropiados dan los compuestos intermedios **F-II**, que en una segunda reacción catalizada por paladio con un haluro de aril apropiado produce compuestos de estructura **F-III**. En una ruta alternativa, los intermedios **A-II** se saponifican usando KOH . Después de la neutralización con HCl , los ácidos carboxílicos resultantes se descarboxilan a temperatura ambiente para dar los intermedios **F-IV**, que se metalizan con $n\text{-BuLi}/\text{ZnCl}_2$ seguido de un acoplamiento catalizado con paladio para dar los

intermedios **F-II**.

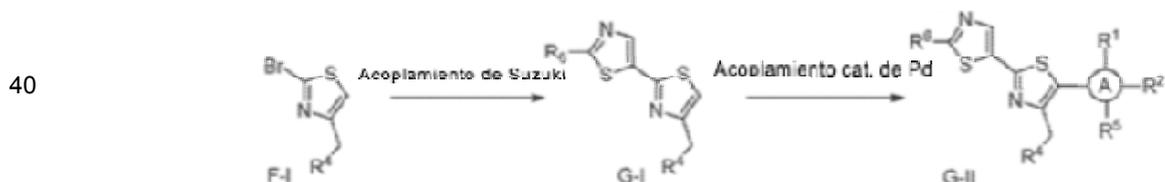
Esquema VI



U es N o CH

[0065] El esquema VII describe la síntesis de anillos de tiazol de la presente invención. La reacción de Suzuki de los intermedios **F-I** con un ácido o éster arilborónico apropiado da los intermedios **G-I**, que en una segunda reacción catalizada por paladio con un haluro de aril apropiado produce compuestos de estructura **G-II**.

Esquema VII



50

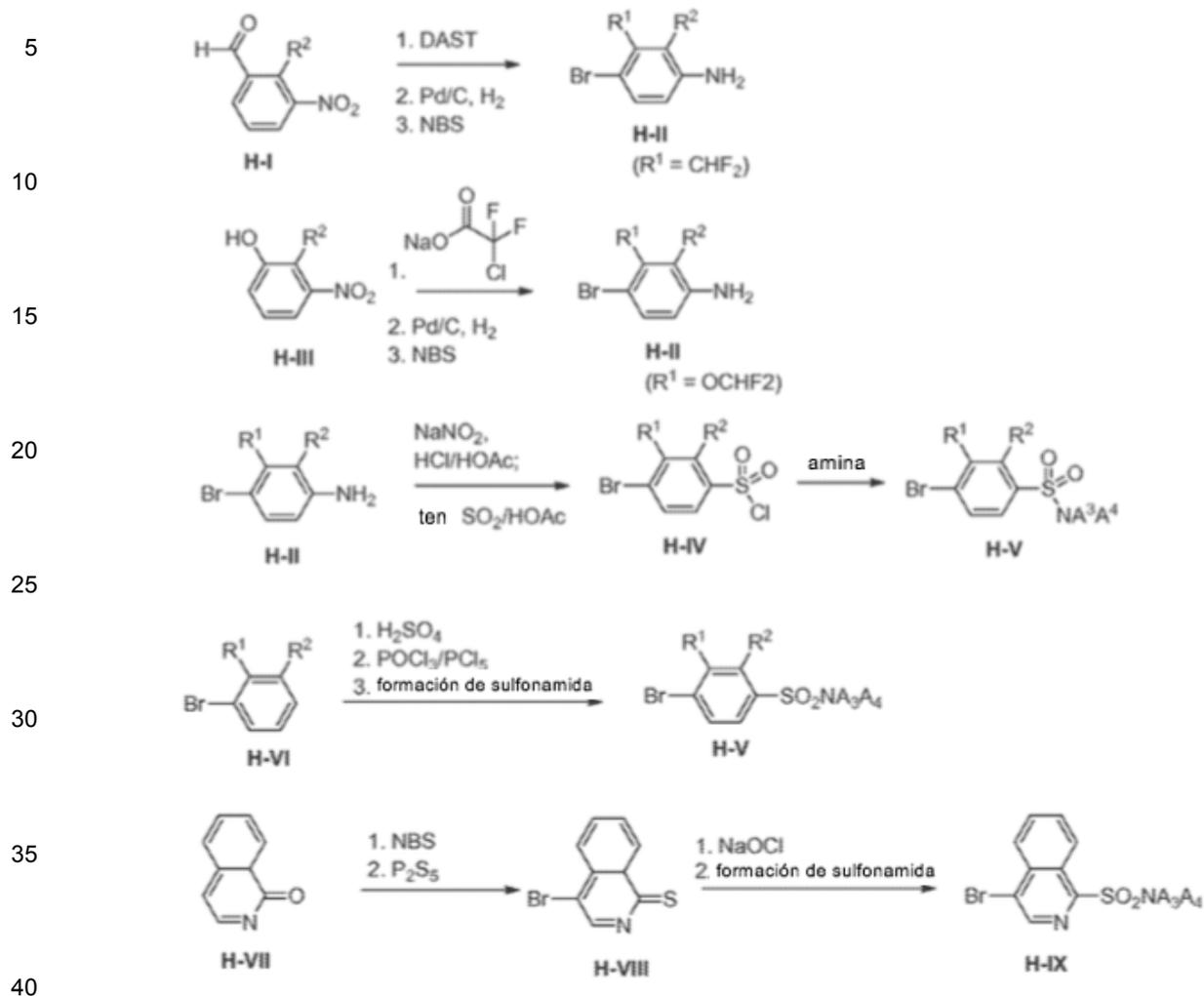
55

[0066] El Esquema VIII describe la síntesis de intermedios de bromuro de aril que contienen sulfonamida utilizados en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio anteriores. Los aldehídos **H-I** se transforman en las anilinas de la estructura **H-II** mediante una secuencia de fluoronación, reducción y bromación ($R^1 = CHF_2$). Los fenoles **H-III** se transforman mediante una secuencia similar de pasos en anilinas **H-II** ($R^1 = OCHF_2$). Las anilinas **H-II** se tratan con nitrito de sodio en ácido seguido de dióxido de azufre para proporcionar cloruros de sulfonil **H-IV**, que se acoplan con aminas para proporcionar los compuestos intermedios de sulfonamida de bromuro de aril **H-V**. Alternativamente, los bromuros **H-VI** se tratan con ácido sulfúrico y luego con reactivos de cloración $POCl_3$ y PCl_5 para producir cloruros de sulfonil que se acoplan con aminas para proporcionar los compuestos intermedios de sulfonamida de bromuro de aril **H-V**. La isoquinolin-1(2*H*)-ona **H-VII** se bromo primero, luego se trata con P_2S_5 para proporcionar 4-bromoisoquinolina-1(8*H*)-tiona **H-VIII**. La oxidación subsiguiente y la formación de sulfonamida proporcionan bromuro **H-IX**.

60

65

Esquema VIII

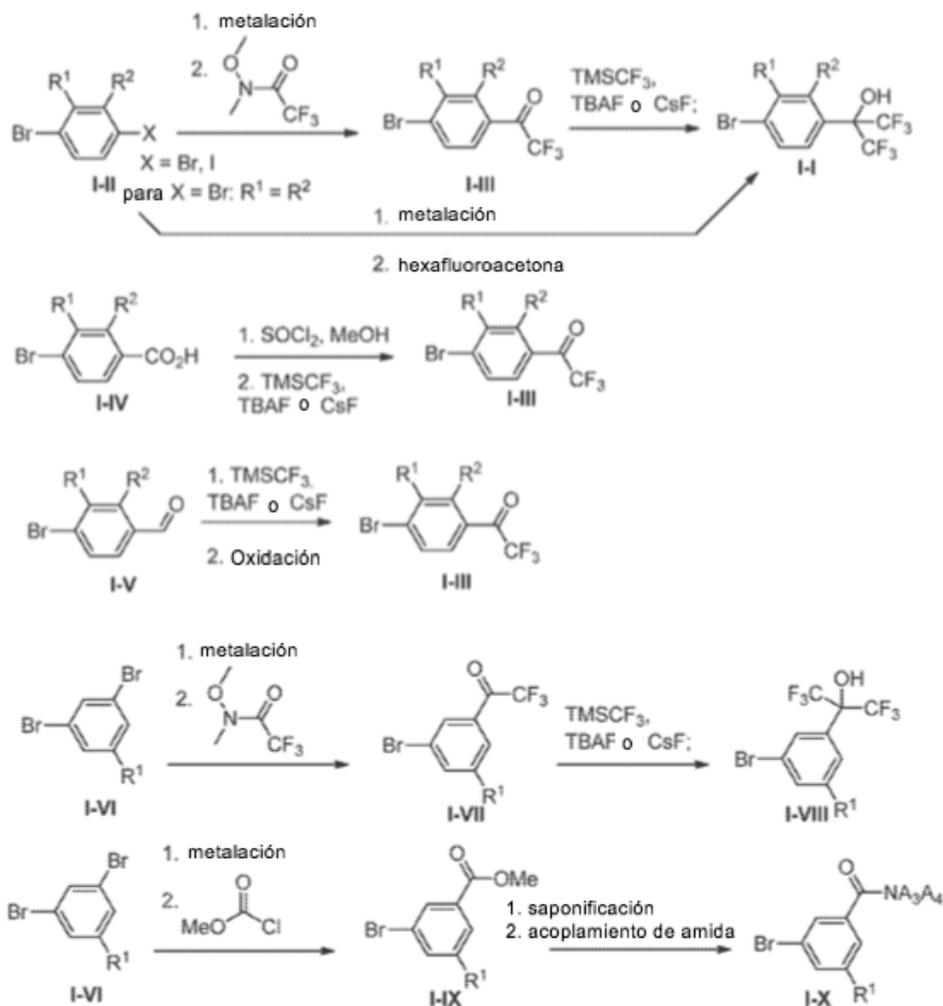


[0067] La preparación de los derivados de bromo-aril **II**, **I-VIII** y **IX** utilizados en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio se muestra en el Esquema IX. Se pueden usar 1,4-dibromo o 1-bromo-4-yodo-aromáticos **I-II** como reactivos para reacciones de metalación, por ejemplo, una litiación con *n*-butil-litio o formación de Grignard usando cloruro de isopropil magnesio. Los 1,4-dibromo aromáticos deben tener sustituyentes idénticos R¹ y R². Las especies metaladas pueden reaccionar con 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida para formar derivados de 1-bromo-4-trifluoroacetil **I-III**. Los alcoholes trifluorometílicos **I-I** pueden formarse por reacción de los intermedios **I-III** con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro o por reacción con un reactivo de alquil Grignard. Alternativamente, las especies metaladas pueden reaccionar con la hexafluoroactona para formar directamente hexafluoroisopropilalcoholes **I-I**. Los intermedios **I-III** también pueden formarse a partir de 1-bromo-4-alcoxicarbonil-aromáticos **I-IV** por esterificación y posterior reacción con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Alternativamente, los compuestos intermedios **I-III** pueden formarse a partir de 1-bromo-4-formil-aromáticos **I-V** por reacción con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro y posterior oxidación. Los alcoholes trifluorometílicos **I-VIII** pueden formarse por reacción de los intermedios **I-VII** con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Los derivados de 1,3-dibromoaril **I-VI** pueden ser metalizados, por ejemplo, una litiación con *n*-butil-litio, y la reacción subsiguiente con 2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida forma derivados de 1-bromo-3-trifluoroacetil **I-VII**. Los derivados de 1,3-dibromoaril **I-VI** pueden sufrir una metalación, por ejemplo, una litiación con *n*-butil-litio, y la reacción subsiguiente con clorformiato de metil para proporcionar el éster metílico **I-IX**. La saponificación posterior y la formación de enlaces amida proporcionan las amidas **I-X**.

60

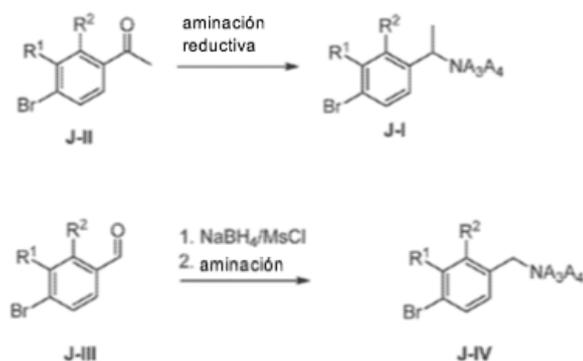
65

Esquema IX



[0068] El esquema X describe la síntesis de los derivados de bromo-aril J-I y J-IV. Las cetonas de metil J-II pueden tratarse con aminas en presencia de un agente reductor, por ejemplo, $\text{NaBH}_4(\text{OAc})_3$, para producir bromuros de aril J-I. Alternativamente, las benzaldehidas J-III pueden reducirse con borohidruro de sodio y posteriormente convertirse en metanosulfonatos, que después del tratamiento con aminas proporcionan compuestos intermedios J-IV.

Esquema X



[0069] El Esquema XI describe la síntesis de algunos intermedios de amina usados anteriormente en reacciones de

formación de amidas. Los compuestos **K-I** y **K-III** se tratan con DAST, y luego los grupos terc-butoxicarbonil se eliminan con HCl para proporcionar las aminas fluoradas **K-II** y **K-IV** como sales de hidrocloreuro.

Esquema XI

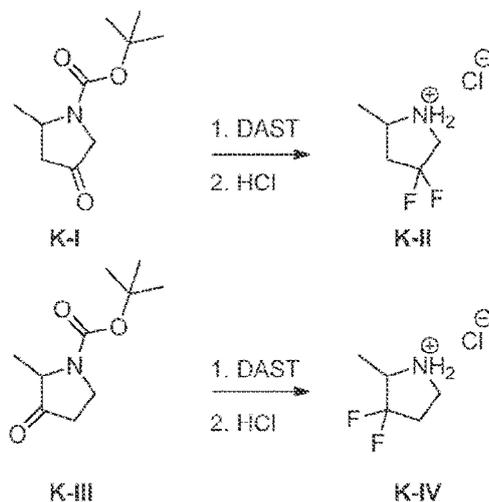
5

10

15

20

25



[0070] El esquema XII describe la síntesis de los ésteres borónicos **L-I**, **L-III** y **L-V** utilizados en las reacciones de arilación y heteroarilación de tiazol anteriores. Los compuestos **H-V**, **L-II** y **L-IV** se tratan con reactivos de paladio, como Pd(dppf)Cl₂, en presencia de bis(pinacolato)diboron para proporcionar los ésteres borónicos **L-I**, **L-III** y **L-V**.

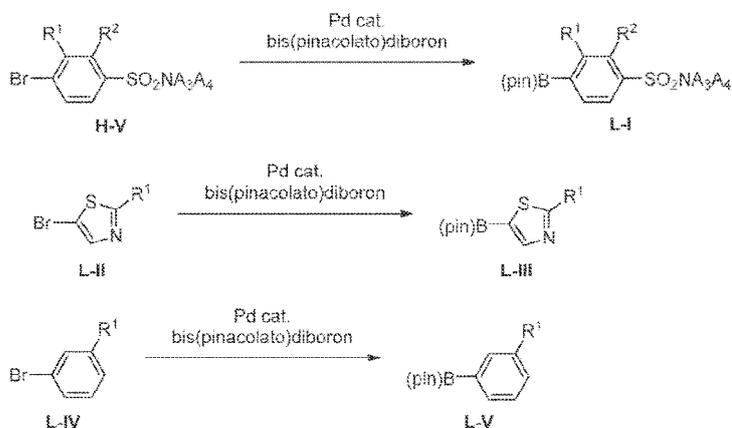
30

Esquema XII

35

40

45



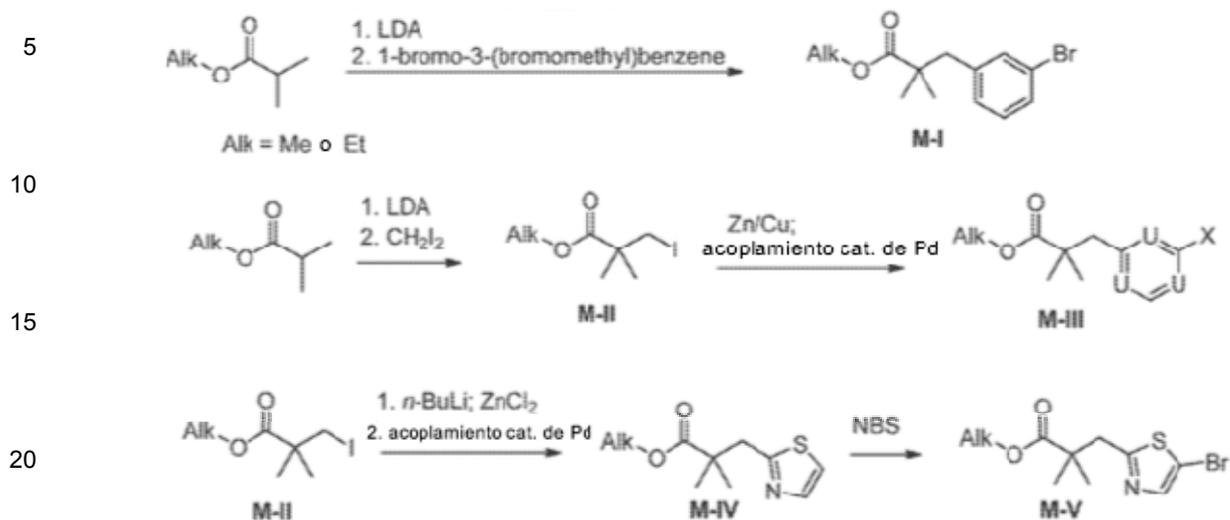
50

[0071] El esquema XIII ilustra la preparación de haluros de aril y heteroaril **MI**, **M-III** y **MV**. Los ésteres de isobutirato pueden desprotonarse con un reactivo tal como LDA y, posteriormente, reaccionar con un bromuro de bencil para producir compuestos de la estructura **M-I**, o con diyodometano para proporcionar compuestos **M-II**. Acoplamiento posterior mediado por paladio del correspondiente reactivo de zinc generado a partir de **M-II** con dihaluros de heteroaril simétricos, donde X puede ser igual a Cl o Br y U = N o CH, luego da compuestos de la estructura general **M-III**. La litiación de **M-II**, utilizando *n*-BuLi, seguido de un acoplamiento mediado por paladio a 2-bromotiazol, proporciona los compuestos **M-IV**. La bromación con NBS produce entonces compuestos **MV**.

60

65

Esquema XIII



EJEMPLOS

[0072] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

Intermedio 1: Paso a

Ciclobutilmetil4-metilbencenosulfonato

[0073]



[0074] A una solución de ciclobutilmetanol (1,00 g, 11,6 mmol) y piridina (1,4 ml) en DCM (15 ml) se añadió lentamente TsCl (2,44 g, 12,8 mol) a 0°C. La solución se calentó a 20°C y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 1: Paso b

2-Ciclobutilacetonitril

[0075]



[0076] A una solución de ciclobutilmetil 4-metilbencenosulfonato (108 g, 450 mmol, Intermedio 1, paso a) en DMSO (1000 ml) se le añadió NaCN (33,1 g, 675 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se destiló para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Intermedio 1: Paso c

1-Ciclobutilpropan-2-ona

[0077]

5



10

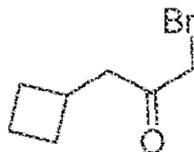
[0078] A una solución de 2-ciclobutilacetonitril (1,00 g, 10,5 mmol, Intermedio 1, paso b) en éter dietílico (10 ml) se le añadió yoduro de metilmagnesio (10,5 ml, 3 M en dietiléter) lentamente a 0°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo (10 g) y se añadió HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con dietiléter (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Intermedio 1: Paso d**1-Bromo-3-ciclobutilpropan-2-ona**

[0079]

25



30

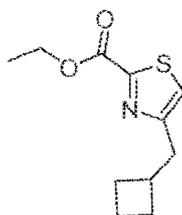
[0080] A una solución de 1-ciclobutilpropan-2-ona (2,40 g, 21,4 mmol, Intermedio 1, paso c) en MeOH (25 ml) se añadió Br₂ (0,88 ml, 17 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó en ta durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

35

Intermedio 1**4-(Ciclobutilmetil) tiazol-2-carboxilato de etil**

[0081]

45



50

[0082] A una solución de 1-bromo-3-ciclobutilpropan-2-ona (3,93 g, 20,7 mmol, Intermedio 1, paso d) en EtOH (40 ml) se le agregó 2-amino-2-tioacetato de etil (3,30 g, 24,8 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

55

Intermedio 1/1

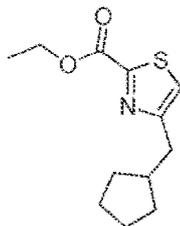
60

4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil

[0083]

65

5



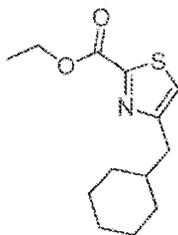
10

[0084] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 1-ciclopentilpropan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

15 **Intermedio 1/2****4-(ciclohexilmetil)thiazol-2-carboxilato de etil**

20 [0085]

25



30

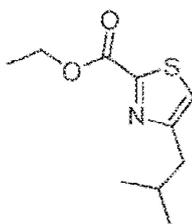
35

[0086] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 1-ciclohexilpropan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

40 **Intermedio 1/3****4-(ciclohexilmetil)thiazol-2-carboxilato de etil**

45 [0087]

50



55

60

[0088] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 4-metil-pentan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

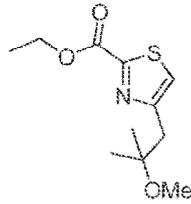
65 **Intermedio 1/4****4-(2-metoxi-2-metilpropil)thiazol-2-carboxilato de etil**

[0089]

60

65

5



10

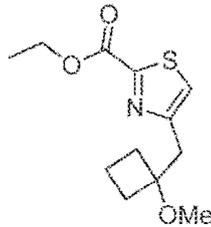
[0090] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 4-metoxi-4-metilpentan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

15 **Intermedio 1/5**

4-((1-metoxiciclobutil)methyl)thiazol-2-carboxilato de etil

20 [0091]

20



25

30

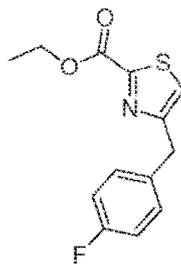
[0092] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 1-(1-metoxiciclobutil) propan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

35 **Intermedio 1/6**

4-(4-fluorobencil)thiazol-2-carboxilato de etil

40 [0093]

40



45

50

[0094] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d 1-(4-fluorofenil) propan-2-ona en lugar de 1-ciclobutilpropan-2-ona.

55

Intermedio 1/7

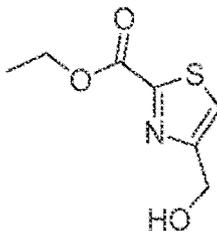
4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxilato de etil

60 [0095]

60

65

5



10

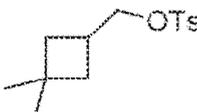
[0096] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso final 1-bromo-3-hidroxipropan-2-ona en lugar de 1-bromo-3-ciclobutilpropan-2-ona.

15

Intermedio 1/8: Paso a

4-metilbencenosulfonato de (3,3-dimetilciclobutil)metil

20 [0097]



25

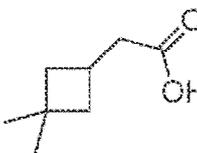
[0098] Se añadió una solución de borano en THF (1,0 M, 43,0 ml, 42,9 mmol) a una solución enfriada con hielo de ácido 3,3-dimetilciclobutancarboxílico (1,83 g, 14,3 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió, se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH y se concentró a vacío para proporcionar un residuo, que se disolvió en DCM (10 ml). Luego se agregaron TsCl (3,35 g, 18 mmol) y DMAP (360 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

35

Intermedio 1/8: paso b

Ácido 2-(3,3-dimetilciclobutil)acético

40 [0099]



45

50

[0100] Una suspensión de (3,3-dimetilciclobutil)metil 4-metilbencenosulfonato (1,9 g, 7,1 mmol, Intermedio 1/8, paso a), NaCN (0,69 g, 14 mmol) y TBAI (0,52 g, 1,4 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con H₂O y luego se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un intermedio, que se trató con NaOH acuoso (8 N, 15 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 3 mediante la adición de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), se secó y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite ámbar.

55

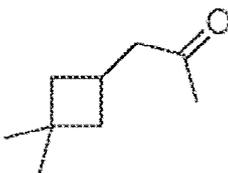
Intermedio 1/8: Paso c

1-(3,3-Dimetilciclobutil)propan-2-ona

60 [0101]

65

5



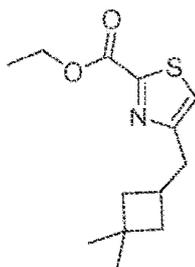
10 **[0102]** Una suspensión de ácido 2-(3,3-dimetilciclobutil)acético (320 mg, 2,25 mmol, Intermedio 1/8, paso b), *N,O*-
 15 dimetilhidroxilamina (280 mg, 4,6 mmol), TEA (700 mg), 6,9 mmol) y HATU (1,31 g, 3,45 mmol) en MeCN (15 ml) se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x
 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron a sequedad, se redisolvieron en THF
 (30 ml) y se enfriaron a -40°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 2,5 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se
 20 agitó durante 2 h. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl acuoso
 saturado (30 ml) y se extrajo con Et₂O (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y
 se concentraron a sequedad a 20°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo marrón, que
 se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Intermedio 1/8

4-((3,3-dimetilciclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil

25 **[0103]**

25



30

35

40 **[0104]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1, utilizando en el paso d
 1-(3,3-dimetilciclobutil)propan-2-ona (Intermedio 1/8, paso c) en lugar de 1-ciclobutilpropano-2-ona.

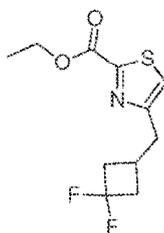
40

Intermedio 1/9

4-((3,3-difluorociclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil

45 **[0105]**

45



50

55

60 **[0106]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 1/8, utilizando en el paso
 un ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico en lugar de ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico.

60

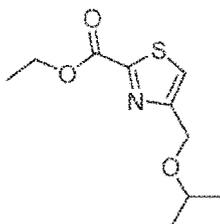
Intermedio 1/10

4-(isopropoximetil)tiazol-2-carboxilato de etil

65 **[0107]**

65

5



10

15

[0108] A una solución de 1,3-dibromopropan-2-ona (10,0 g, 46,3 mmol) en isopropanol (40 mL) se le añadió 2-amino-2-tioacetato de etil (6,8 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 días, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

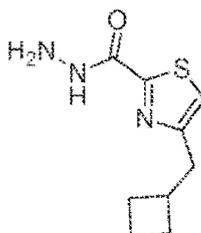
Intermedio 2: paso a

20

4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carbohidrazida

[0109]

25



30

35

[0110] A una mezcla de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (1,65 g, 7,40 mmol, Intermedio 1) en EtOH (20 mL) se añadió hidrato de hidrazina (4,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. 3 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (50 ml) y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar un residuo, que se recristalizó en DCM y PE para proporcionar el compuesto del título.

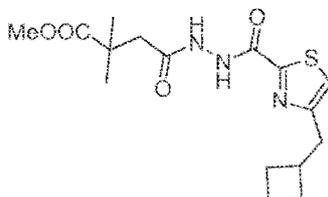
40

Intermedio 2: Paso b

4-(2-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonil) hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metil

[0111]

45



50

55

[0112] A una solución de ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (750 mg, 4,69 mmol) en DCM (10 ml) se añadió SOCl₂ (0,9 ml, 9 mmol) seguido de 3 gotas de DMF a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM recién destilada (2 ml). A una solución de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbohidrazida (1,10 g, 4,86 mmol, Intermedio 2, paso a) y TEA (1,0 ml, 7,2 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota la solución anterior a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se recristalizó en DCM y PE para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

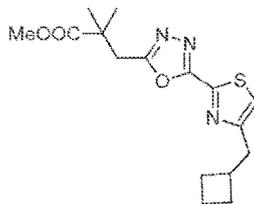
60

65

Intermedio 2

3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**[0113]**

5



10

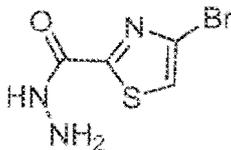
15 **[0114]** A una mezcla de 4-(2-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metil (1,27 g, 3,60 mmol, Intermedio 2, paso b) y se añadió gota a gota piridina (0,90 ml, 11 mmol) en DCM anhidro (15 ml), TF_2O (1,25 ml, 7,2 mmol) a -10°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -10°C durante 1 h, a 0°C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

20 **Una síntesis alternativa del Intermedio 2:****Intermedio 2: Paso aa****4-Bromotiazol-2-carbohidrazida**

25

[0115]

30



35

40 **[0116]** A una solución de 4-bromotiazol-2-carboxilato de etil (900 g, 3,81 mol) en EtOH anhidro (4,5 L) se le añadió hidrato de hidrazina (305 g, 80% en peso en agua, 7,62 mol) gota a gota a $15-25^\circ\text{C}$ en una hora bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, y la solución de reacción se agitó a $15-25^\circ\text{C}$ durante 12 h adicionales. La mezcla de reacción bruta se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOH anhidro (1 L). La torta del filtro se recogió y se secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

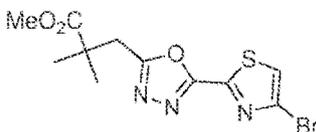
40

Intermedio 2: Paso bb**Metil-3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato**

45

[0117]

50



55 **[0118]** Se cargó un matraz con EDC·HCl (1100 g, 5,73 mol) y DMF (5 L). Luego se agregaron HOBt (77,4 g, 0,57 mol), 4-bromotiazol-2-carbohidrazida (1272 g, 5,73 mol, Intermedio 2, paso aa) y DIPEA (2217 g, 17,18 mol) secuencialmente. Se añadió gota a gota una solución de ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (1100 g, 6,87 mol) en DMF (1,3 L) a $5-25^\circ\text{C}$ durante 40 minutos. La solución resultante se agitó a $25-37,5^\circ\text{C}$ y se controló por HPLC. Después de que se completó el consumo de 4-bromotiazol-2-carbohidrazida, se añadió DIPEA (1603 g, 11,46 mol) seguido de la adición gota a gota de una solución de TsCl (1540 g, 7,45 mol) en DMF (1,5 L) a $25-35^\circ\text{C}$ durante más de 75 minutos. La solución resultante se agitó a $25-35^\circ\text{C}$ y se controló por HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua con hielo (40 L) y luego se acidificó a pH 3-4 mediante la adición de HCl acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con MTBE (2 X 20 L). Las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron con salmuera (15 L). Se añadieron Na_2SO_4 anhidro y carbón activado (380 g) a la capa orgánica, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El producto bruto se filtró y la torta del filtro se lavó con MTBE (2,5 L). El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto sólido bruto. Al sólido bruto se le añadió

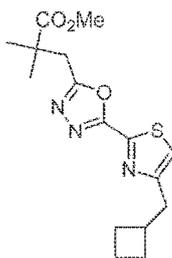
65

isopropanol (6,5 L) y heptano (6,5 L) y la mezcla se calentó a 45-53°C para formar una solución transparente. La solución se enfrió de forma natural a 20-25°C. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con isopropanol/heptano (1:1). A los sólidos se añadieron MTBE (8,6 L) y heptano (1,73 L) y la suspensión se calentó a 48°C para formar una solución transparente. La solución se enfrió luego de forma natural a 20-25°C en 3 h. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 2

Metil-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2dimetilpropanoato

[0119]

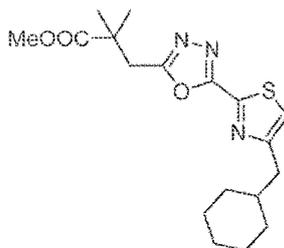


[0120] Un matraz se cargó con virutas de magnesio (49,5 g, 2,04 mol), THF (250 ml) y 1,2-dibromoetano (4,7 g, 0,025 mol). La suspensión de reacción se enfrió a 0-15°C y se añadió gota a gota una solución de bromuro de ciclobutilmetil (300 g, 2,01 mol) en THF (3 L) a 10-20°C durante 2,5 h. Después de la adición, la suspensión se agitó a 10-20°C durante 12 h. Una vez completada la reacción, el contenido del reactivo de Grignard preparado se trituró utilizando una solución de HCl diluida. Se cargó un matraz con el bromuro de magnesio (ciclobutilmetil) anterior en una solución de THF (1668 g, 11,9% en peso, 1,16 mol) en una atmósfera inerte de nitrógeno. Luego se añadió gota a gota una solución de ZnCl₂ (78,8 g, 0,58 mol) en THF (800 ml) a -5-0°C durante 50 minutos y la suspensión resultante se calentó a 20-25°C durante 2 h. Una solución de metil-3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato (200 g, 0,58 mol, Intermedio 2, paso bb) en THF (400 ml) se añadió seguido de Pd(dppf)Cl₂ (12,8 g, 17,5 mmol). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a 25-35°C durante 16 h y se controló por HPLC. Una vez completada la reacción, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (1 L) a 0-10°C y la mezcla se calentó a 20-25°C. La mezcla se filtró luego y la torta del filtro se lavó con MTBE (250 ml). El filtrado se recogió y la capa orgánica se lavó con una solución de sal de tartrato de sodio/potasio (15% en peso). Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 L) y se concentró. Al producto crudo se le añadió MTBE (1,9 L) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Luego se añadió gota a gota una solución acuosa de KMnO₄ (0,1 M, 0,2 ec.) A 0-10°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0-10°C durante 8 h, luego se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con MTBE y la capa orgánica se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

Intermedio 2/1

3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

[0121]



[0122] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-(ciclo-hexilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/2) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol de etil-2-carboxilato.

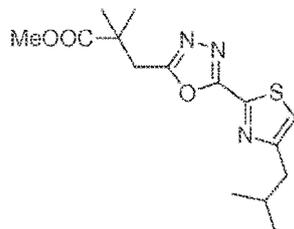
Intermedio 2/2

3-(5-(4-isobutiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**[0123]**

5

10

15



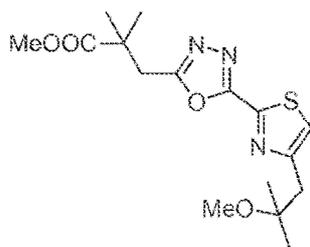
[0124] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-isobutiltiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/3) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

Intermedio 2/3**3-(5-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil****[0125]**

25

30

35



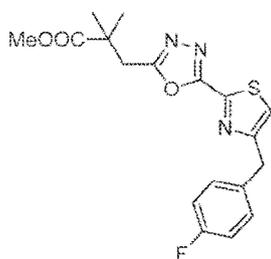
[0126] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/4) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

40

Intermedio 2/4**3-(5-(4-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil****[0127]**

50

55



[0128] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-(4-fluorobencil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/6) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

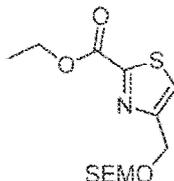
60

Intermedio 2/5: Paso a**4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tiazol-2-carboxilato de etil**

65

[0129]

5



10

[0130] A una solución de 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etil (375 mg, 2,00 mmol, Intermedio 1/7) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (516 mg, 4,00 mmol) a 0°C. Se añadió SEMC1 (670 mg, 4,0 mmol) gota a gota durante un período de 10 minutos y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml).

15

[0131] Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 20:1) para obtener el compuesto del título.

20

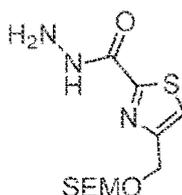
Intermedio 2/5: Paso b

4-(((2-(Trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbohidrazida

25

[0132]

30



35

[0133] Una solución de 4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (3,17 g, 10,0 mmol, Intermedio 2/5, paso a) y monohidrato de hidrazina (2 mL) en EtOH (30 mL) se agitó a 50°C durante 4 h, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

40

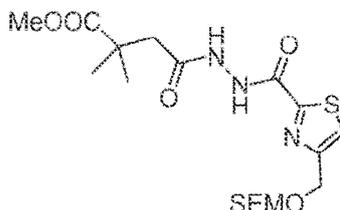
Intermedio 2/5: Paso c

2,2-Dimetil-4-oxo-4-(2-(4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)butanoato de metil

45

[0134]

50



55

[0135] Una solución de 4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbohidracida (2,7 g, 9,0 mmol, Intermedio 2/5, paso b), 4-metoxi-3. Se agitó ácido 3-dimetil-4-oxobutanoico (1,76 g, 11,0 mmol), HATU (4,2 g, 11 mmol) y TEA (1,8 g, 18 mmol) en MeCN (40 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a secado, y se purificaron por FCC en gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

60

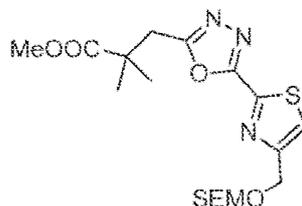
Intermedio 2/5: Paso d

65

2,2-Dimetil-3-(5-(4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de metil

[0136]

5



10

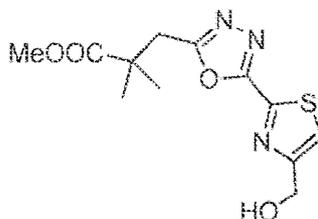
[0137] Una mezcla de 2,2-dimetil-4-oxo-4-(2-(4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)butanoato de metil. (1,6 g, 3,6 mmol, Intermedio 2/5, paso c), TsCl (1,4 g, 7,2 mmol) y TEA (720 mg, 7,2 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (10 mL), y se extrae con EtOAc (8 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (etOAc/PE = 1:5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

Intermedio 2/5**3-(5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

25 [0138]

30



35

[0139] Una solución de 2,2-dimetil-3-(5-(4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de metil (1,38 g, 3,24 mmol, Intermedio 2/5, paso d) en HCl/dioxano (4 N, 40 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

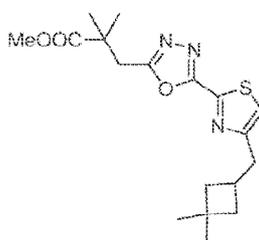
40

Intermedio 2/6**3-(5-(4-((3,3-dimetilciclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

45

[0140]

50



55

[0141] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-((3,3-dimetilciclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/8) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato.

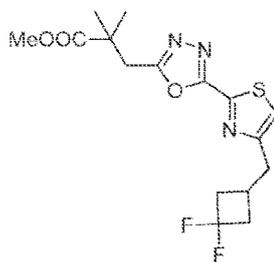
60

Intermedio 2/7**3-(5-(4-((3,3-difluorociclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

65

[0142]

5



10

15 [0143] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-((3,3-difluorociclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/9) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato.

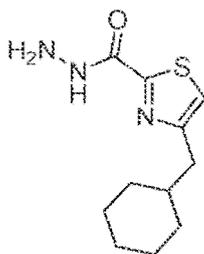
20 **Intermedio 218: Paso a**

20

4-(Ciclohexilmetil)tiazol-2-carbohidrazida

[0144]

25



30

35

40 [0145] A una solución de 4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (2,0 g, 7,9 mmol, Intermedio 1/2) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (4,9 g, 98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

40

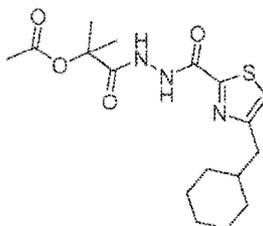
45 **Intermedio 2/8: Paso b**

45

1-(2-(4-(Ciclohexilmetil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilacetato

[0146]

50



55

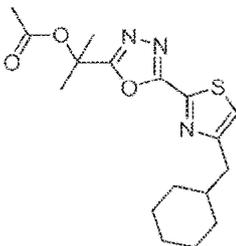
60 [0147] A una solución de 4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbohidrazida (1,7 g, 7,1 mmol, Intermedio 2/8, paso a) y TEA (2,2 g, 21 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-il acetato (1,4 g, 8,5 mmol) gota a gota a 0°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

60

65 **Intermedio 2/8**

Acetato de 2-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilato**[0148]**

5



10

15

[0149] A una solución de acetato de 1-(2-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (2,5 g, 6,8 mmol, Intermedio 2/8), paso b) y TEA (2,1 g, 20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TsCl (2,0 g, 10 mmol) en porciones a 0°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

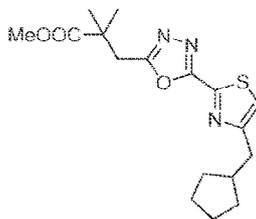
20

Intermedio 2/9**3-(5-(4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

25

[0150]

30



35

[0151] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/1) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

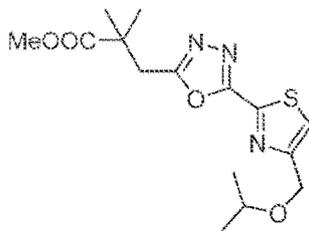
40

Intermedio 2/10**3-(5-(4-(isopropoximetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

45

[0152]

50



55

[0153] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 2, utilizando en el paso un 4-(isopropoximetil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/10) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

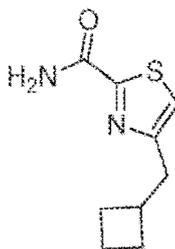
60

Intermedio 3: Paso a**4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxamida**

65

[0154]

5



10

[0155] 4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (0,84 g, 0,37 mmol, Intermedio 1) en una solución 7 M de NH_3 en MeOH (50 ml) se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Intermedio 3: Paso b20 **4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonitril**

[0156]

25



30

35

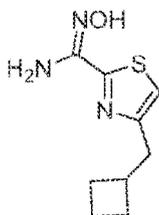
[0157] A una solución de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxamida (0,72 g, 3,7 mmol, Intermedio 3, paso a) en DCM (20 ml) se le añadió piridina (146 mg, 1,85 mmol) a 0°C . Se añadió gota a gota TFAA (1,55 g, 7,38 mmol) durante un período de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (etOAc) para proporcionar el compuesto del título.

40

Intermedio 3: Paso c45 **4-(Ciclobutilmetil)-N'-hidroxitiazol-2-carboximidamida**

[0158]

50



55

[0159] Una suspensión de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonitril (650 mg, 3,65 mmol, Intermedio 3, paso b), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (504 mg, 7,25 mmol) y Na_2CO_3 (2,32 g, 21,9 mmol) en una mezcla de etanol y agua (20 ml, 5:1 v/v) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

60

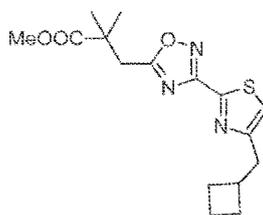
Intermedio 3

65

3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

[0160]

5



10

[0161] Una mezcla de 4-(ciclobutilmetil)-*N'*-hidroxitiazol-2-carboximidamida (698 mg, 3,30 mmol, Intermedio 3, paso c), HATU (1,25 g, 3,29 mmol), DIPEA (1,65 ml, 9,49 mmol) y el ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (528 mg, 3,30 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y se calentó a 120°C durante 12 h. Se añadió agua con hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

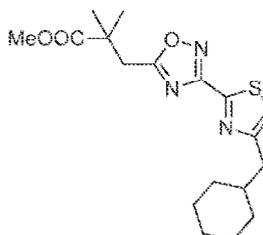
Intermedio 3/1

3-(3-(4-(ciclohexilmetil)thiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

25

[0162]

30



35

[0163] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 3, utilizando en el paso 4-(ciclo-hexilmetil)thiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/2) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-carboxilato de etil.

40

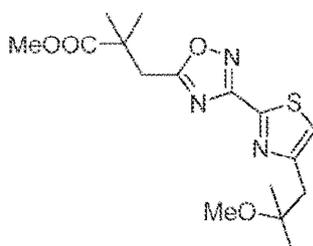
Intermedio 3/2

3-(3-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)thiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

45

[0164]

50



55

[0165] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 3, utilizando en el paso un 4-(2-metoxi-2-metil-propil)thiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/4) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-carboxilato.

60

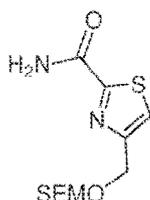
Intermedio 3/3: Paso a

4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)thiazol-2-carboxamida

65

[0166]

5



10

[0167] Una solución de 4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (3,17 g, 10,0 mmol, Intermedio 2/5, paso a) en amoníaco (7 N en MeOH, 50 ml) se agitó a 60°C durante 12 h y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

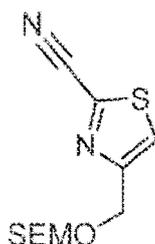
15

Intermedio 3/3: Paso b**4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbonitril**

20

[0168]

25



30

[0169] A una solución de 4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carboxamida (2,88 g, 10,0 mmol, Intermedio 3/3, paso a) en DCM (100 ml) se añadió piridina (1,46 g, 18,5 mmol) a 0°C y luego TFAA (4,19 g, 20,0 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título.

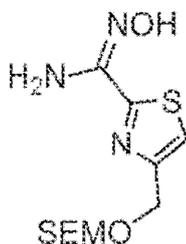
35

Intermedio 3/3: Paso c**N'-Hidroxi-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carboximidamida**

45

[0170]

50



55

[0171] Una suspensión de 4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carbonitril (986 mg, 3,65 mmol, Intermedio 3/3, paso b), NH₂OH•HCl (504 mg, 7,25 mmol) y Na₂CO₃ (2,32 g, 21,9 mmol) en EtOH y agua (20 ml, 5:1 v/v) se calentaron a reflujo durante 3 h, se concentraron a sequedad, se redisolvieron en H₂O y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

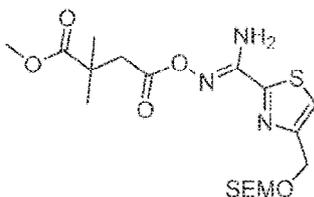
60

Intermedio 3/3: Paso d**4-(((amino(4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)metileno)amino)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metil**

65

[0172]

5



10

[0173] Una mezcla de *N'*-hidroxi-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-carboximidamida (1,0 g, 3,3 mmol, Intermedio 3/3, paso c), ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (528 mg, 3,30 mmol), HATU (1,25 g, 3,29 mmol) y DIPEA (1,65 ml, 9,49 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

15

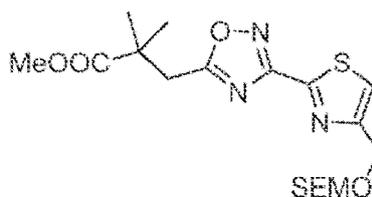
Intermedio 3/3: Paso e

20

2,2-dimetil-3-(3-(4(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metil

[0174]

25



30

[0175] Una solución de 4-(((amino (4(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)metileno)amino)oxi)-2,2-dimetil)-4-oxobutanoato de metil (1,0 g, 2,2 mmol, Intermedio 3/3, paso d) en DMF (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 h, se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

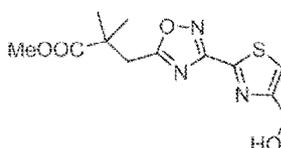
35

40

Intermedio 3/3**3-(3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

[0176]

45



50

[0177] 2,2-dimetil-3-(3-(4(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato de metil (350 mg, 0,82 mmol, Intermedio 3/3, paso e) se trató con HCl/dioxano (11 ml, 4 M) durante 1 h, se detuvo con NH₃/MeOH (7 ml, 7 M), se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título.

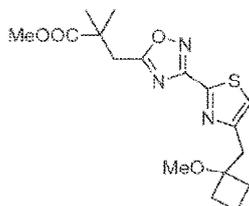
55

Intermedio 3/4**3-(3-(4-((1-metoxiciclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

[0178]

60

65

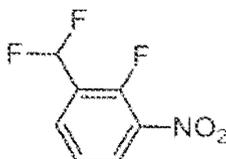


[0179] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 3, utilizando en el paso a 4-((1-metoxiciclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/5) en lugar de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil.

Intermedio 4: Paso a

1-(Difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobencono

[0180]



[0181] Una solución de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (564 mg, 3,34 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota DAST (645 mg, 4,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

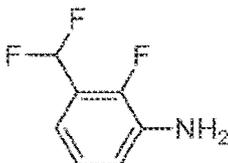
Alternativamente, el Intermedio 4, paso a se preparó por la siguiente ruta:

[0182] Se añadió 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (1,0 g, 5,92 mmol) y DCM anhidro (10 ml) a un matraz y el matraz se enfrió a -78°C . Luego se añadió gota a gota DAST (1,14 g, 7,07 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -65°C . Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a $15-20^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) y el lavado acuoso se extrajo de nuevo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 4: Paso b

3-(Difluorometil)-2-fluoroanilina

[0183]



[0184] Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 80 mg) a una solución de 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobencono (387 mg, 2,03 mmol, Intermedio 4, paso a) en MeOH (20 mL). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

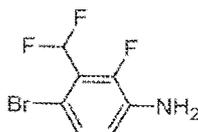
Alternativamente, el Intermedio 4, paso b se preparó por la siguiente ruta:

[0185] Se añadió 1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (1 g, 5,92 mmol, Intermedio 4, paso a) y MeOH anhidro (10 ml) a una botella de reacción a alta presión. El recipiente de reacción se trató con 10% en peso de Pd/C (200 mg) en una porción bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a 10-20°C a 30 psi de H₂ durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite® y se lavó con MeOH (3 x 7,2 ml). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

Intermedio 4: Paso c

4-Bromo-3-(difluorometil)-2-fluoroanilina

[0186]



[0187] Una solución de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (319 mg, 1,98 mmol, Intermedio 4, paso b) en DMF (10 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió N-bromosuccinimida (480 mg, 2,38 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

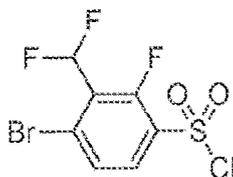
Alternativamente, el Intermedio 4, paso c se preparó por la siguiente ruta:

[0188] Una solución de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (5 g, 31,0 mmol, Intermedio 4, paso b) en DMF anhidro (50 ml) se enfrió a -5°C y se trató con NBS (5,8 g, 32,6 mmol) en porciones bajo N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a -5°C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (1/100-1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 4: paso d

Cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonil

[0189]



[0190] Se añadió gota a gota nitrito de sodio (143 mg, 2,07 mmol) disuelto en agua (5 ml) a una suspensión a -10°C de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (331 mg, 1,38 mmol) Intermedio 4, paso c) en HCl/HOAc (15 ml, 10:5 v/v). La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora y luego se vertió en un complejo de CuCl (0,1 g, 0,1 mmol), HOAc y SO₂ (saturado) a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Alternativamente, el Intermedio 4, paso d se preparó por la siguiente ruta:

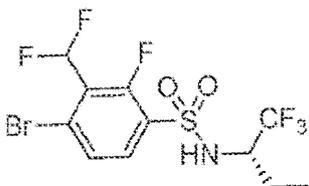
[0191] Una solución de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (1,0 g, 4,17 mmol, Intermedio 4, paso c) en ácido acético (7,5 ml) se trató con HCl concentrado (5 ml, 60 mmol) en porciones a 10-15°C y se enfrió a -5°C. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,334 g, 5 mmol) en agua (7,5 ml) al recipiente de reacción a -5-0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a una mezcla preenfriada de solución saturada de SO₂ en ácido acético (~16 mL) y CuCl₂·H₂O (0,76 g, 5 mmol) en agua (~3 mL) a -5-0°C. La mezcla resultante se calentó lentamente a 0-15°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 ml). El precipitado se filtró, el filtrado se extrajo con DCM (2 X 20 ml) y el precipitado se disolvió con DCM (37,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ acuoso saturado, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se

filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/DCM = 10/1-5/1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 4

(S)-4-Bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0192]



[0193] Una solución de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl (246 mg, 0,761 mmol, Intermedio 4, paso d), (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (106 mg, 0,835 mmol) y DMAP (0,1 g, 0,8 mmol) en piridina (20 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se concentró, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

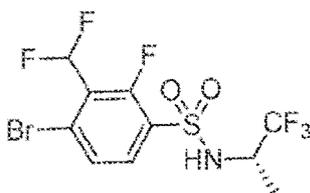
Alternativamente, el Intermedio 4 se preparó por la siguiente ruta:

[0194] Se añadió cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl (0,5 g, 1,5 mmol, Intermedio 4, paso d) en una porción bajo N₂ a una solución de -5°C de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (0,19 g, 1,5 mmol) y piridina (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -5°C y luego se agitó a aproximadamente 10°C durante 20 h antes de que se añadiera HCl acuoso 1 M (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 4/1

(S)-4-Bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida

[0195]

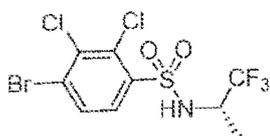


[0196] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4 usando en el paso final (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

Intermedio 4/2

(S)-4-Bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida

[0197]



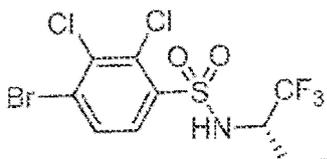
[0198] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso d 4-bromo-2,3-dicloroanilina en lugar de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoroanilina y en el paso final usando (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

5 **Intermedio 4/3**

(S)-4-Bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0199]

10



15

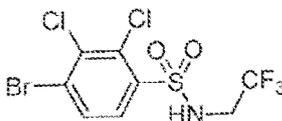
20 [0200] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/2 usando (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano.-2-amina.

Intermedio 4/4

25 **4-bromo-2,3-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida**

[0201]

30



35

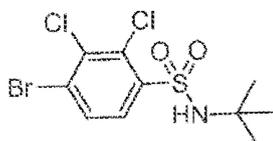
[0202] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/2 usando 2,2,2-trifluoroetanamina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

40 **Intermedio 4/5**

4-bromo-N-(terc-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida

[0203]

45



50

[0204] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/2 usando 2-metilpropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

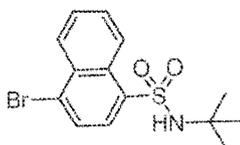
55

Intermedio 4/6

4-bromo-N-(terc-butil) naftaleno-1-sulfonamida

[0205]

60



65

[0206] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso final el cloruro de 4-bromonaftaleno-1-sulfonyl en lugar de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl y 2-metilpropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

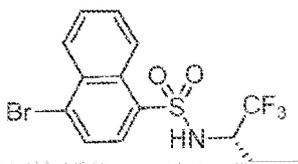
5 **Intermedio 4/7**

(S)-4-Bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) naftaleno-1-sulfonamida

[0207]

10

15



20 [0208] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/6, usando (S)-1,1,1-trifluoro-propan-2-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina.

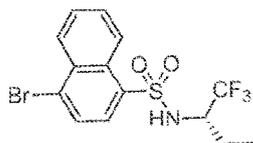
Intermedio 4/8

25 (S)-4-Bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il) naftaleno-1-sulfonamida

[0209]

30

35



[0210] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/6, usando (S)-1,1,1-trifluoro-obutan-2-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina.

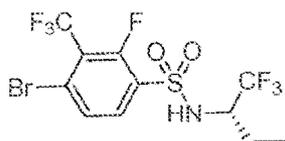
40 **Intermedio 4/9**

(S)-4-Bromo-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[0211]

45

50



55 [0212] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso c 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina.

Intermedio 4/10

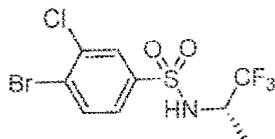
60 (S)-4-Bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida

[0213]

60

65

5



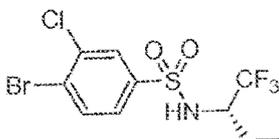
10 [0214] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso final el cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonyl en lugar de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

Intermedio 4/11

15 **(S)-4-Bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida**

[0215]

20



25

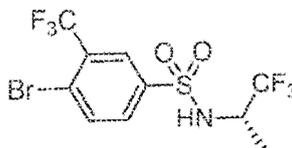
[0216] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/10, usando (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

30 **Intermedio 4/12**

(S)-4-Bromo-3-(trifluorometil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida

[0217]

35



40

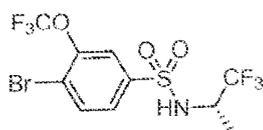
45 [0218] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso final cloruro de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonyl en lugar de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

Intermedio 4/13

50 **(S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida**

[0219]

55



60

[0220] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso c 3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina.

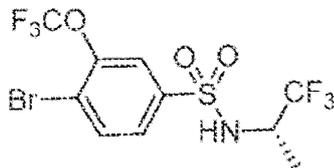
65 **Intermedio 4/14**

(S)-4-Bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida

[0221]

5

10



[0222] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/13 usando (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

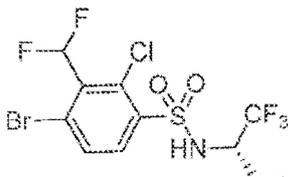
15

Intermedio 4/15**(S)-4-Bromo-2-cloro-3-(difluorometil)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida**

20

[0223]

25



30

[0224] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso un 2-cloro-3-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído.

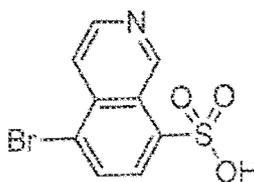
35

Intermedio 4/16: Paso a**Ácido 5-bromoisquinolina-8-sulfónico**

[0225]

40

45



50

[0226] Una solución de 5-bromoisquinolina (2,07 g, 10,0 mmol) en H₂SO₄ fumante (40 ml) se calentó a 200°C y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

55

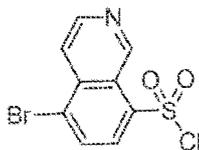
Intermedio 4/16: Paso b**Cloruro de 5-bromoisquinolina-8-sulfonil**

[0227]

60

65

5



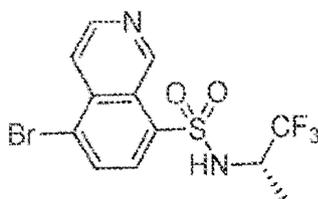
10 **[0228]** A una solución de ácido 5-bromoisquinolina-8-sulfónico (2,85 g, 9,89 mmol, Intermedio 4/16, paso a) en POCl_3 (40 ml) se añadió PCl_5 (2,5 g, 12 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 **Intermedio 4/16**

(S)-5-Bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) isoquinolina-8-sulfonamida

20 **[0229]**

20



25

30

[0230] Una solución de cloruro de 5-bromoisquinolina-8-sulfonil (1,5 g, 4,9 mmol, Intermedio 4/16, paso b), (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (1,67 g, 14,8 mmol) y DMAP (2,4 g, 10 mmol) en piridina (50 ml) se calentaron a 90°C y se agitaron a esta temperatura durante la noche. La mezcla se concentró, se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo marrón se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título.

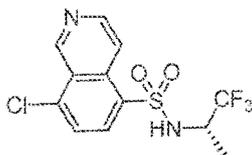
35

Intermedio 4/17

40 **(S)-8-Cloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) isoquinolina-5-sulfonamida**

[0231]

45



50

[0232] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/16, utilizando en el paso a 8-cloroisoquinolina en lugar de 5-bromoisquinolina.

55 **Intermedio 4/18**

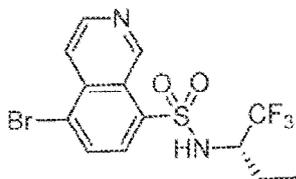
(S)-5-Bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il) isoquinolina-8-sulfonamida

[0233]

60

65

5



10

[0234] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4/16, usando en el paso final (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en lugar de (S)-1,1, 1-trifluoropropan-2-amina.

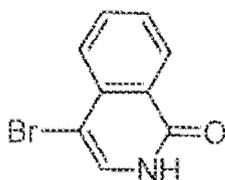
Intermedio 4/19: Paso a

15

4-Bromoisoquinolin-1(2H)-ona

[0235]

20



25

30

[0236] Una solución de isoquinolin-1(2H)-ona (150 mg, 1,03 mmol) en DMF (5 ml) se trató con NBS (184 mg, 1,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se vertió en H₂O (15 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó mediante liofilización para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

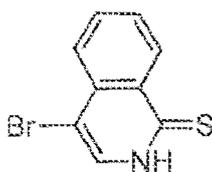
35

Intermedio 4/19: Paso b

4-Bromoisoquinolina-1(2H)-tiona

[0237]

40



45

50

[0238] Se calentó una mezcla de 4-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmol, Intermedio 4/19, paso a) y P₂S₅ (220 mg, 1,0 mmol) en piridina (1 ml) a 130°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (3 ml) lentamente. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó por liofilización para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

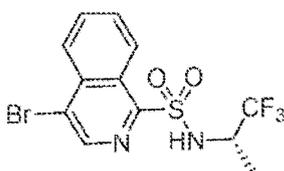
55

Intermedio 4/19

(S)-4-Bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-1-sulfonamida

[0239]

60



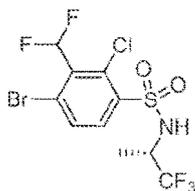
65

[0240] En una mezcla de 4-bromoisoquinolina-1(2*H*)-tiona (690 mg, 2,87 mmol, Intermedio 4/19, paso b), DCM (15 ml), HCl acuoso (1 M, 15 ml) a -5°C se añadió una solución acuosa de NaOCl (6% p/p). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se cargó en un embudo de separación. La fase de DCM se separó y se inyectó en una mezcla de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (325 mg, 2,87 mmol), DMAP (322 mg, 2,87 mmol) y piridina (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con HCl acuoso (1 M, 3 x 30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo marrón. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

10 **Intermedio 4/20**

(S)-4-Bromo-2-cloro-3-(difluorometil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida

[0241]

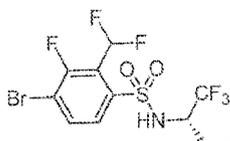


25 [0242] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4 utilizando en el paso 2-cloro-3-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído y en el paso final (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

30 **Intermedio 4/21**

(S)-4-Bromo-2-(difluorometil)-3-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0243]

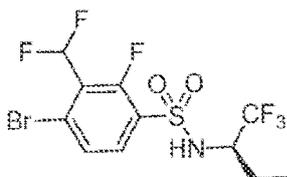


45 [0244] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 4, utilizando en el paso a 2-fluoro-6-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído.

50 **Intermedio 4/22**

(R)-4-Bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

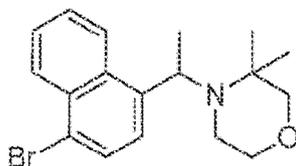
[0245]



60 [0246] Una solución de (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (982 mg, 7,73 mmol) en piridina (3 ml) se enfrió a -5°C. Luego se añadió cloruro de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl (2,5 g, 7,73 mmol, Intermedio 4, paso d) y la mezcla resultante se agitó a -5°C durante 1 h, luego se calentó a 10°C durante 20 h. Entonces se añadió 1 N de HCl acuoso (20 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 N y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Intermedio 5**4-(1-(4-bromonaftalen-1-il)etil)-3,3-dimetilmorfolina**

5 [0247]



10

15

[0248] Una solución de 1-(4-bromonaftalen-1-il)etanona (2,49 g, 10,0 mmol), 3,3-dimetilmorfolina (1,27 g, 11,0 mmol) y AcOH (5 gotas) en DCM (30 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (4,24 g, 20,0 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8, y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

20

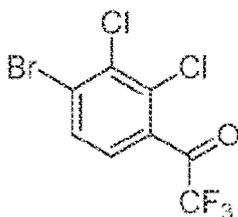
Intermedio 6: Paso a

25

1-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetana

[0249]

30



35

[0250] A una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (3,52 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 4,4 ml, 11 mmol) a -78°C bajo nitrógeno, y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 min. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida (2,35 g, 14,8 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C, y la solución se agitó durante 2 h adicionales. La solución se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

45

Síntesis alternativa del Intermedio 6: Paso a

50

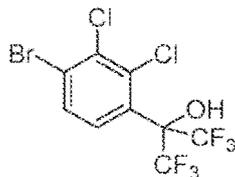
[0251] Se añadió gota a gota un complejo de cloruro de litio de isopropilmagnesio (78,7 ml, 1,3 M en THF, 102 mmol) a una solución a -85-78°C de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (30,0 g, 85,3 mmol) en THF (240 ml). Luego se añadió una porción 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida (20,1 g, 128 mmol). La mezcla se dejó calentar a 20-25°C y se agitó durante 4 h. La reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (120 ml) y luego se diluyó con EtOAc (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (60 ml) sucesivamente y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

55

Intermedio 6**2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**

[0252]

65



[0253] A una solución de 1-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,99 g, 6,18 mmol, Intermedio 6, paso a) y TMSCF_3 (4,38 g, 30,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió una solución de TBAF (2,45 g, 9,27 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se inactivó con HCl acuoso 1 N, se diluyó con EtOAc y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

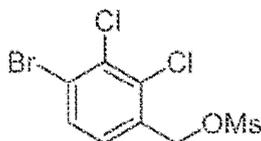
Síntesis alternativa del intermedio 6

[0254] Se añadió gota a gota una solución de TBAF (14,3 g, 46,6 mmol) en THF (40 ml) a una solución en agitación de -15-10°C de 1-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (10,0 g, 31,1 mmol, Intermedio 6, paso a) y TMSCF_3 (22,1 g, 155 mmol) en THF (10 ml). Luego, la reacción se detuvo con HCl acuoso 2N (78 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) sucesivamente y se concentró. El residuo se disolvió con heptano (50 ml) y se añadió una porción de DABCO (1,7 g, 15,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se filtró y la torta se lavó con heptano (10 ml X 2). La torta se disolvió con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N (30 ml x 3) y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un líquido marrón.

Intermedio 7: Paso a

Metanosulfonato de 4-bromo-2,3-diclorobencil

[0255]

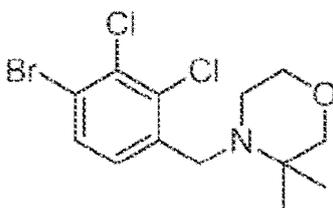


[0256] A una solución de 4-bromo-2,3-dicloro-benzaldehído (2,00 g, 7,88 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaBH_4 (756 mg, 20,0 mmol) lentamente, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo. A este residuo se le añadió DCM (20 ml), TEA (2,02 g, 20,0 mmol) y MsCl (2,30 g, 20,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución resultante se inactivó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 7

4-(4-bromo-2,3-diclorobencil)-3,3-dimetilmorfolina

[0257]

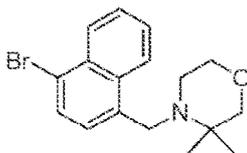


[0258] Una suspensión de metanosulfonato de 4-bromo-2,3-diclorobencil (735 mg, 2,20 mmol, Intermedio 7, paso a), 3,3-dimetil-morfolina (512 mg, 4,45 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6,00 mmol) en MeCN (10 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 7/1

4-((4-bromonaftalen-1-il)metil)-3,3-dimetilmorfolina

[0259]

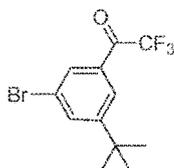


[0260] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 7, utilizando en el paso un 4-bromo-1-naftaldehído en lugar de 4-bromo-2,3-dicloro-benzaldehído.

Intermedio 8: Paso a

1-(3-Bromo-5-(*terc*-butil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona

[0261]

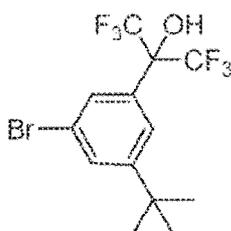


[0262] A una solución de 1,3-dibromo-5-(*terc*-butil)benzeno (5,84 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en THF, 10 ml, 25,0 mmol) a -78°C bajo nitrógeno y la solución se agitó durante 40 min. Luego se añadió lentamente 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (3,93 g, 25,0 mmol) a esta temperatura, y la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Intermedio 8

2-(3-Bromo-5-(*terc*-butil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0263]



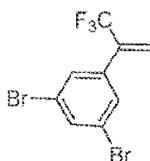
[0264] A una solución de 1-(3-bromo-5-(*terc*-butil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona (3,77 g, 12,2 mmol, Intermedio 8, paso a) y $TMSCF_3$ (2,33 ml, 15,0 mmol) en DME seco (50 ml) se añadió CsF anhidro (60,8 mg, 0,40 mmol) a temperatura

ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió una porción adicional de TMSCF_3 (1,00 ml, 6,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con HCl acuoso 2N, se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 9: Paso a

1,3-Dibromo-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno

[0265]

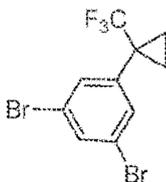


[0266] A una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,34 g, 9,35 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió *t*-BuOK (1,04 g, 9,35 mmol) en atmósfera de N_2 a -40°C , y la mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura. Luego se añadió gota a gota una solución de 1-(3,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,99 g, 9,01 mmol) en THF anhidro (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con NH_4Cl acuoso a 0°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 9: Paso b

1,3-Dibromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno

[0267]

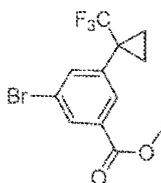


[0268] A una suspensión de 1,3-dibromo-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (1,80 g, 5,46 mmol; Intermedio 9, paso a) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (300 mg, 1,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió una solución de CH_2N_2 en Et_2O (2 M, 20 ml, 40 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se concentró a sequedad. Este procedimiento se repitió cuatro veces y el producto bruto se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 9: Paso c

3-Bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoato de metil

[0269]



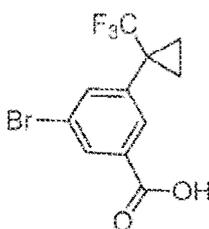
[0270] A una solución de 1,3-dibromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (3,44 g, 10,0 mmol, Intermedio 9, paso b) en THF (40 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 4,40 ml, 11,0 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura

durante 1 h. Se añadió lentamente cloroformiato de metil (1,04 g, 11,0 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en 2 h, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 9: Paso d

Ácido 3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico

[0271]

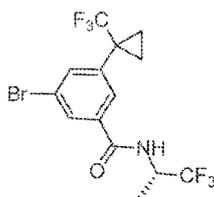


[0272] En una solución de 3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoato de metil (1,0 g, 3,1 mmol, Intermedio 9, paso c) en una mezcla de THF/agua (12 mL, 5:1 v/v) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,26 g, 30,0 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y el pH se ajustó a $\text{pH} = 4$ con HCl acuoso 1N. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 9

(S)-3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida

[0273]

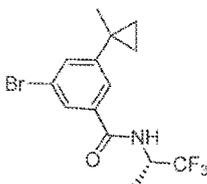


[0274] Una solución de hidrocloreto de (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (449 mg, 3,00 mmol), ácido 3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico (880 mg, 2,85 mmol, Intermedio 9, paso d), DIPEA (775 mg, 6,00 mmol) y HATU (1,14 g, 3,00 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 10

(S)-3-bromo-5-(1-metilciclopropil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida

[0275]



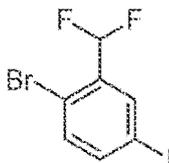
[0276] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 9, utilizando en el paso final el ácido 3-bromo-5-(1-metilciclopropil)benzoico (preparado como se describe en el documento WO2013/079223, Ejemplo Preparativo P33c) en su lugar del ácido 3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico.

5 Intermedio 11: Paso a

1-Bromo-2-(difluorometil)-4-yodobenceno

[0277]

10



15

20 [0278] Se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (77,8 g, 482 mmol) a una solución de 2-bromo-5-yodobenzaldehído (100 g, 322 mmol) y DCM (1 L) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de enfriarse con hielo/agua (1 L) y extraer con DCM (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 50:1) para proporcionar el compuesto del título.

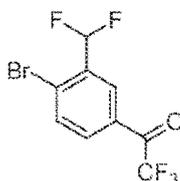
25

Intermedio 11:Paso b

1-(4-Bromo-3-(difluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

[0279]

30



35

40 [0280] Se añadió gota a gota un complejo de cloruro de litio de isopropilmagnesio (194 ml, 1,3 M en THF, 252 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-yodobenceno (70,0 g, 210 mmol, Intermedio 11, paso a) y THF anhidro (200 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida (49,5 g, 315 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C bajo N₂ durante 1 h antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (600 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título.

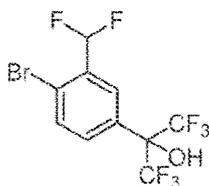
45

50 Intermedio 11

2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0281]

55



60

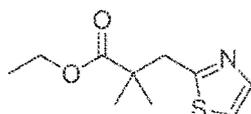
65 [0282] Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (470 ml, 1 M en THF, 470 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (95,0 g, 313 mmol, Intermedio 11, paso b), TMSCF₃ (223 g, 1,6

mol) y THF anhidro (100 ml) a -15°C . La mezcla resultante se agitó a $-15-10^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con HCl acuoso 2N (400 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 100:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 12: Paso a

2,2-dimetil-3-(tiazol-2-il)propanoato de etil

[0283]

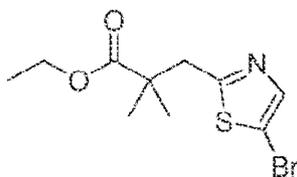


[0284] A una solución de 3-yodo-2,2-dimetilpropanoato de etil (2,5 g, 10 mmol, Intermedio 14, paso a) en THF (50 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (4,8 ml, 12 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C bajo una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Se añadió una solución 0,5 M de ZnCl_2 en THF (24 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadieron 2-bromotiazol (1,6 g, 10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,45 g, 0,49 mmol) y dppf (0,54 g, 0,98 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 horas a 60°C . Después de enfriarse, la mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 15:1) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro.

Intermedio 12: Paso b

3-(5-bromotiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0285]

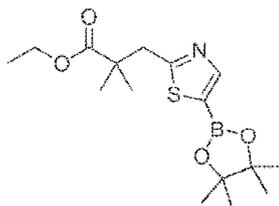


[0286] A una solución de 2,2-dimetil-3-(tiazol-2-il)propanoato de etil (1,1 g, 5,2 mmol, Intermedio 12, paso a) en CH_3CN (30 ml) se le añadió NBS (1,1 g, 6,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura de reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con Na_2SO_3 acuoso (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 12

2,2-Dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)propanoato de etil

[0287]



[0288] A una solución de 3-(5-bromotiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (616 mg, 2,12 mmol, Intermedio 12,

paso b), bis(pinacolato)diboron (646 mg, 2,54 mmol) y KOAc (519 mg, 5,30 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 68 mmol) y la solución se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EA = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Intermedio 13

4-(ciclobutilmetil)tiazol

[0289]

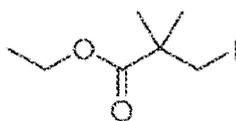


[0290] Se mezcló una mezcla de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (300 mg, 1,3 mmol, Intermedio 1) y KOH (230 mg, 3,9 mmol) en etanol (10 ml) y agua (3 ml). durante 4 horas a la temperatura ambiente. El pH se ajustó a pH 3 con HCl acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trató con HCl/dioxano (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 50:1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 14: Paso a

3-yodo-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0291]

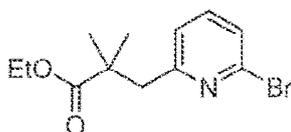


[0292] A una solución de isobutirato de etil (15 g, 130 mmol) en THF a -78°C se le añadió lentamente LDA (2 M en hexano, 71 ml, 142 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, luego se agregó CH₂I₂ (24,9 g, 92,9 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por destilación fraccionada para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

Intermedio 14: Paso b

3-(3-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0293]



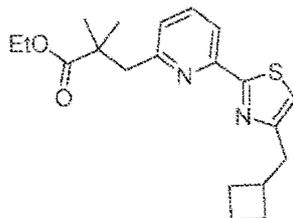
[0294] Una suspensión de la pareja de Zn-Cu (690 mg, 10,5 mmol) en tolueno/DMA (6 ml, 11:1 v/v) se purgó con Ar durante 15 min. Se añadió a la suspensión 3-yodo-2,2-dimetilpropanoato de etil (340 mg, 1,35 mmol, Intermedio 14,

paso a), y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadieron 2,6-dibromopiridina (320 mg, 1,35 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0,040 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, se dejó enfriar, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 8:1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 14

3-(6-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0295]

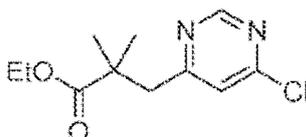


[0296] A una solución de 4-(ciclobutilmetil)tiazol (180 mg, 1,17 mmol, Intermedio 13) en THF (8 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,5 ml, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h y luego se añadió una solución de ZnCl₂ en THF (1 M, 5,9 ml, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron 3-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (337 mg, 1,17 mmol, Intermedio 14, paso b) y Pd(PPh₃)₄ (135 mg, 117 μmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 15/1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 15: Paso a

3-(6-cloropirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0297]

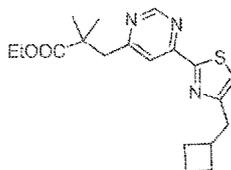


[0298] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 14, paso b, usando 4,6-dicloropirimidina en lugar de 2,6-dibromopiridina.

Intermedio 15

3-(6-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il) pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil

[0299]

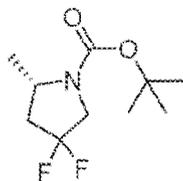


[0300] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 14, utilizando en el paso final 3-(6-cloropirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (Intermedio 15, paso a) en lugar de 3-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil.

Intermedio 16: Paso a**4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butil**

5 [0301]

10



15

20

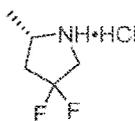
[0302] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió DAST (0,60 ml, 4,4 mmol) a una solución de (S)-terc-butil 2-metil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (420 mg, 2,10 mmol) en DCM (5,0 ml) enfriando con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 70/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 16**Hidrocloruro de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina**

25

[0303]

30



35

[0304] A una solución de (S)-terc-butil 4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (250 mg, 1,13 mmol, Intermedio 16, paso a) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo.

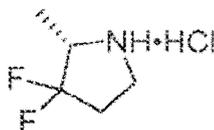
40

Intermedio 17**Hidrocloruro de (S)-3,3-Difluoro-2-metilpirrolidina**

45

[0305]

50



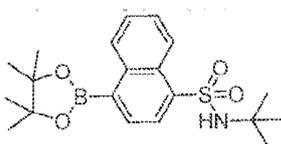
55

[0306] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 16 utilizando en el paso a (S)-terc-butil-2-metil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato en lugar de (S)-terc-butil 2-metil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato.

Intermedio 18**N-(terc-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) naftaleno-1-sulfonamida**

60 [0307]

65

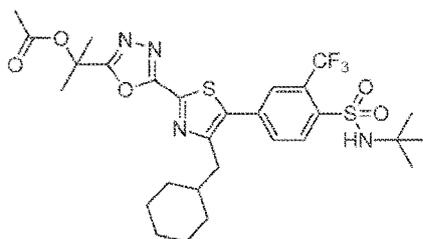


[0308] Una mezcla de 4-bromo-N-(*terc*-butil)naftaleno-1-sulfonamida (55,0 g, 161 mmol, Intermedio 4/6), bis(pinacolato)diboron (42,0 g, 165 mmol), K₂CO₃ (92,0 g, 667 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (5,0 g, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano (600 mL) se agitó bajo nitrógeno a 90°C durante la noche. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 1: Paso a

Acetato de 2-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo

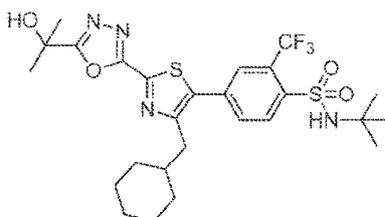
[0309]



[0310] Una mezcla de acetato de 2-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il (150 mg, 0,43 mmol, Intermedio 2/8), 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (155 mg, 0,430 mmol, preparado como se describe para el Intermedio 4, usando 2-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina en el paso c), KOAc (126 mg, 1,28 mmol), PPh₃ (113 mg, 0,431 mmol), Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,22 mmol) y DMF (5 ml) se purgó con N₂ y se calentó a 120°C durante la noche. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 1: N-(*terc*-butil)-4-(4-(ciclohexilmetil)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

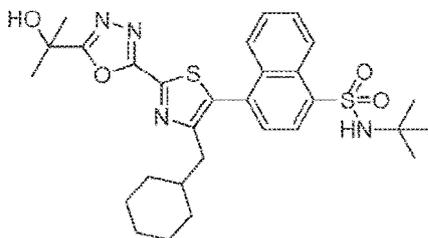
[0311]



[0312] Una solución de acetato de 2-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il (250 mg, 0,398 mmol, Ejemplo 1, paso a) y LiOH·H₂O (52 mg, 1,2 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml) y el agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a sequedad y el residuo resultante se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,89-1,88 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,66-1,64 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,29-1,12 (m, 4H), 0,93-0,88 (m, 2H). MS (APCI): m/z 585,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 1/1: N-(*terc*-butil)-4-(4-(ciclohexilmetil)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

[0313]

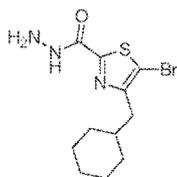


[0314] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1 utilizando en el paso a 4-bromo-N-(*terc*-butil)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/6) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,45 (*br s*, 2H), 1,82 (s, 6H), 1,54-1,50 (m, 6H), 1,25 (s, 9H), 0,95 1,20 (m, 3H), 0,61-0,69 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 569,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Paso a

5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbohidrazida

[0315]

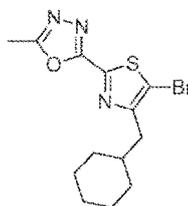


[0316] En una solución de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (1,00 g, 3,01 mmol, preparada como se describe en el documento WO2013/178362, Ejemplo 6, paso 3) en EtOH (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina al 85% acuoso (1,24 g, 21,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (etOAc/PE = 1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 2: Paso b

2-(5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

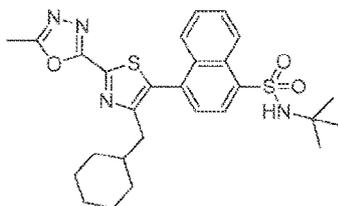
[0317]



[0318] Una solución de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbohidrazida (250 mg, 0,786 mmol, Ejemplo 2, paso a) en AC₂O (5 ml) se calentó a 45°C durante 1 h bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. A continuación, se agregaron piridina (154 mg, 1,94 mmol) y DCM (25 ml), seguido de TF₂O (460 mg, 1,63 mmol) bajo N₂ a -10°C, y la solución se agitó a -10°C durante 1 h, a 0°C durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (EtOAc/PE = 1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 2: N-(*terc*-butil)₄-(4-(ciclohexilmetil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

[0319]

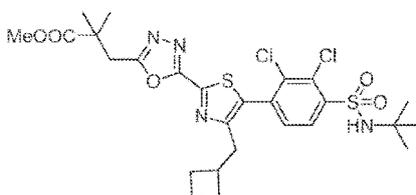


[0320] Una solución de 2-(5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (100 mg, 0,292 mmol, Ejemplo 2, paso b), N-(*terc*-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (142 mg, 0,366 mmol, Intermedio 18), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0,029 mmol) y Na₂CO₃ (2 M en agua, 1,6 ml, 3,2 mmol) en DME (5 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 minutos y se calentaron a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (EtOAc/PE = 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,64 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 5H), 1,10 (s, 9H), 1,07-0,97 (m, 3H), 0,72-0,67 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 525,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: Paso a

3-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

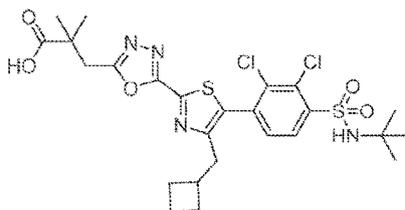
[0321]



[0322] Una mezcla de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (200 mg, 600 μmol, Intermedio 2), 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (323 mg, 0,900 mmol, Intermedio 4/5), Pd(OAc)₂ (80 mg, 0,4 mmol), KOAc (156 mg, 1,50 mmol) y PPh₃ (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 95°C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 3: Ácido 3-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0323]

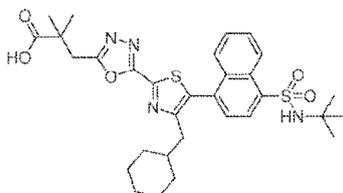


[0324] A una solución de 3-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (178 mg, 0,289 mmol, Ejemplo 3, paso a) en una mezcla de THF, MeOH y H₂O (15 ml, 1:1:1 v/v/v) se añadió LiOH·H₂O (122 mg, 2,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó a pH₂ con HCl acuoso 1 M y el precipitado se recogió por filtración. La precipitación se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido

incoloro. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,57 (br s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,71-2,55 (m, 3H), 1,94-1,45 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,17 (s, 9H). MS (ESI): m/z 601,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 3/1: Ácido 3-(5-(5-(4-(*N*-(*terc*-butil)sulfamoil)naftalen-1-il)4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

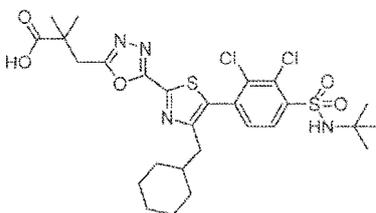
[0325]



10
15
20 **[0326]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso un 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y 4-bromo-*N*-(*terc*-butil)naftalen-1-sulfonamida (Intermedio 4/6) en lugar de 4-bromo-*N*-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), 1,15-0,80 (m, 4H), 0,71-0,54 (m, 2H). MS (ESI): m/z 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25
30 **Ejemplo 3/2: Ácido 3-(5-(5-(4-(*N*-(*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

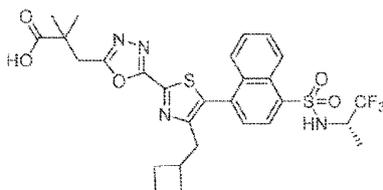
[0327]



35
40
45 **[0328]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil). Ácido 2-il)-2,2-dimetilpropico (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,53 (br s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,14-0,99 (m, 12H), 0,78-0,71 (m, 2H)). MS (ESI): m/z 629,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 **Ejemplo 3/3: Ácido (S)-3-(5-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

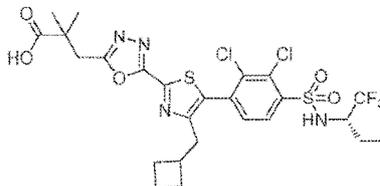
[0329]



55
60
65 **[0330]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a (S)-4-bromo-*N*(1,1,1-trifluoropropan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/7) en lugar de 4-bromo-*N*-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,58 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86-7,69 (m, 4H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H), 1,87-1,13 (m, 13H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 632,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/4: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sufamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

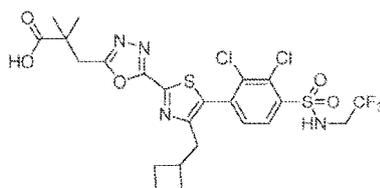
[0331]



[0332] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzeno,sulfonamida (Intermedio 4/3) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,94- 3,88 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,97-1,51 (m, 7H), 1,44 (s, 6H), 1,28-1,25 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 655,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/5: Ácido 3-(5-(4-(ciclobutiletíl)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(2,2,2-trifluoroetil)sufamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

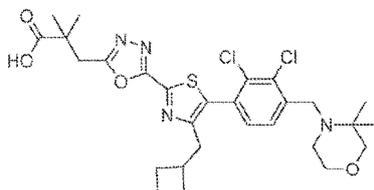
[0333]



[0334] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 4-bromo-2,3-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzenosulfonamida (Intermedio 4/4) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,01-1,53 (m, 6H), 1,43 (s, 6H). MS (ESI): m/z 627,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/6: Ácido 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-((3,3-dimetilmorfolino)metil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

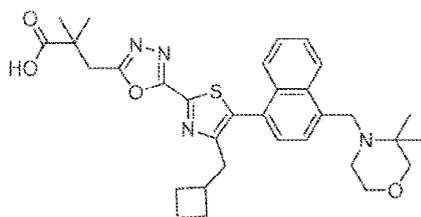
[0335]



[0336] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 4-(4-bromo-2,3-diclorobencil)-3,3-dimetilmorfolina (Intermedio 7) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,74-2,73 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,98-1,52 (m, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,14 (s, 6H). MS (ESI): m/z 593,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/7: Ácido 3-(5-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(4-((3,3-dimetilmorfolino)metil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0337]

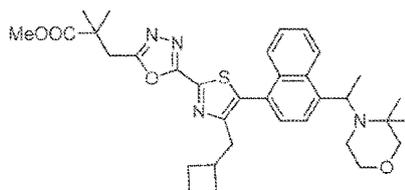


[0338] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 4-((4-bromonaftalen-1-il)metil)-3,3-dimetilmorfolina (Intermedio 7/1) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,71-7,44 (m, 5H), 4,08 (s, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,70-2,68 (m, 3H), 2,53-2,50 (m, 2H), 1,91-1,43 (m, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,23 (s, 6H). MS (ESI): m/z 575,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/8: Paso a

3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

[0339]

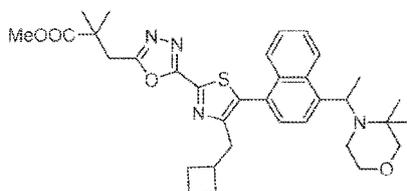


[0340] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 4-(1-(4-bromonaftalen-1-il)etil)-3,3-dimetilmorfolina (Intermedio 5) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida.

Ejemplo 3/8a y 3/8b: Paso b

3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

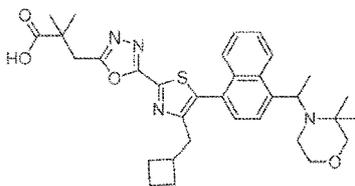
[0341]



[0342] Separación por HPLC quiral (columna Chiralpak OD-H, hexano: EtOH = 80/20) de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (ejemplo 3/8, paso a) proporcionó el Ejemplo 3/8a, paso b (enantiómero de elución más rápida con un tiempo de retención de 7,060 min) y Ejemplo 3/8b, paso b (enantiómero de elución más lento con un tiempo de retención de 8,037 min).

Ejemplo 3/8a y 3/8b: Ácido 3-(5-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0343]

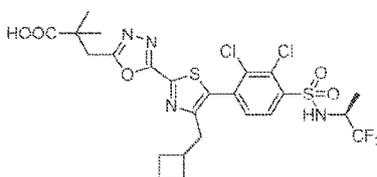


[0344] El Ejemplo 3/8a se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso final 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propanoato de metil (ejemplo 3/8a, paso b) en lugar de 3-(5-(5-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 5,02-4,99 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). MS (ESI): m/z 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0345] El Ejemplo 3/8b se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso final 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propanoato de metil (ejemplo 3/8b, paso b) en lugar de 3-(5-(5-(N (*terc*-butil)sulfamoil)-2,3-diclorofenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 5,02-4,99 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). MS (ESI): m/z 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/9: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-txifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

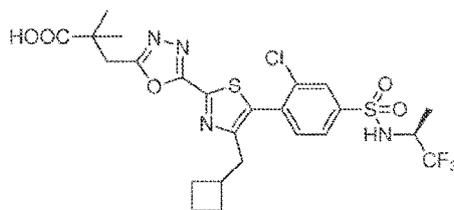
[0346]



[0347] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,75-2,63 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 11H). MS (ESI): m/z 641,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/10: Ácido (S)-3-(5-(5-(2-Chloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) sulfamoil)fenil)-4-(ciclobutilmetil) ácido tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

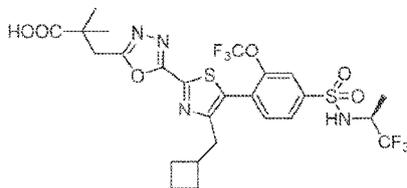
[0348]



[0349] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/10) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,76-2,62 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 11H). MS (ESI): m/z 607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/11: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(trifluorometoxi)-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

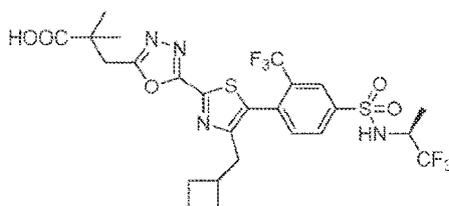
[0350]



[0351] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/14) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,94-7,90 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,81-2,68 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 9H). MS (ESI): m/z 657,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/12: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(trifluorometil)-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

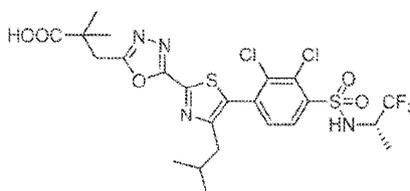
[0352]



[0353] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-(trifluorometil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/12) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 3H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,54-1,52 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 9H). MS (ESI): m/z 641,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/13: Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-isobutiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

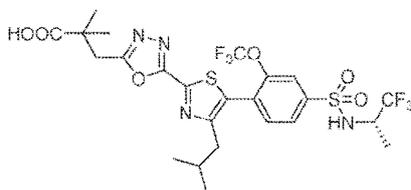
[0354]



[0355] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-isobutiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/2) en una dosis de 3-(5-(4-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2 de metil, 2-dimetilpropanoato y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12,59 (br s, 1H), 9,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,28-1,27 (m, 9H), 0,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 629,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/14: Ácido (S)-3-(5-(4-isobutil-5-(2-(trifluorometoxi)-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

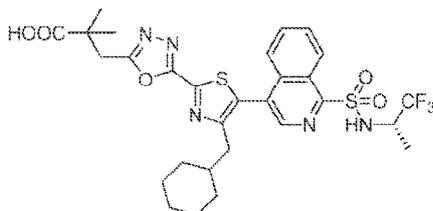
[0356]



[0357] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-isobutiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/2) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/14) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,93-7,89 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,44-1,42 (m, 9H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/15: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(1-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-4-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

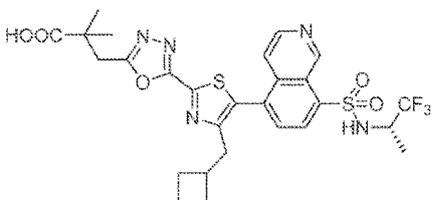
[0358]



[0359] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-1-sulfonamida (Intermedio 4/19) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,02-9,00 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,57-1,54 (m, 5H), 1,48 (s, 6H), 1,18-0,97 (m, 3H), 0,72-0,64 (m, 2H). MS (ESI): m/z 651,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/16: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0360]

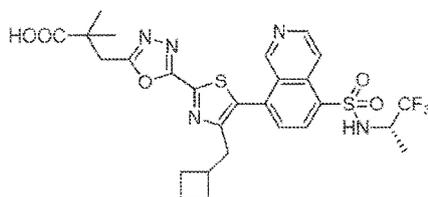


[0361] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/16) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,59 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 9,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,76-8,75 (m, 1H), 8,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,69-2,58 (m, 3H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 8H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 624,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/17: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-8-

il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

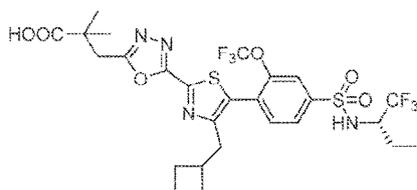
[0362]



[0363] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-8-cloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-5-sulfonamida (Intermedio 4/17) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,59 (br s, 1H), 9,25-9,20 (m, 2H), 8,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 0,8, 6, 4$ Hz, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 8H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 624,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 3/18: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)-2-(trifluorometro)oxi)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

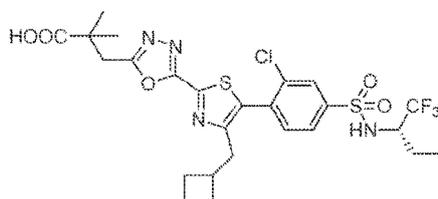
[0364]



[0365] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida (Intermedio 4/13) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,94-7,90 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 3H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 671,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 3/19: Ácido (S)-3-(5-(5-(2-cloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

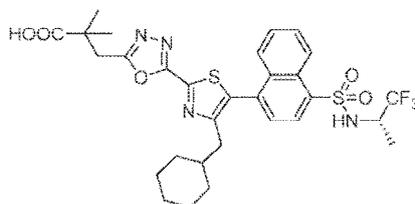
[0366]



[0367] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/11) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,80 (br s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 3H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 0,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 621,1 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 3/20: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-ilo)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

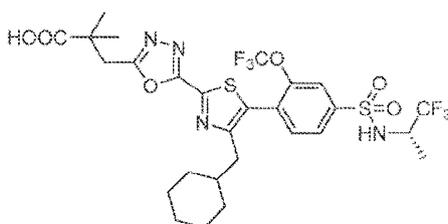
[0368]



[0369] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/7) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 5,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,74-1,73 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 5H), 1,43 (s, 6H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,12-0,93 (m, 3H), 0,65-0,58 (m, 2H). MS (ESI): m/z 650,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/21: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(2-(trifluorometboxi)4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoilo)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

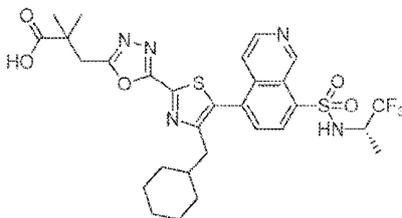
[0370]



[0371] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/14) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,93-7,88 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 5H), 1,44-1,42 (m, 9H), 1,17-1,03 (m, 3H), 0,78-0,72 (m, 2H). MS (ESI): m/z 684,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/22: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

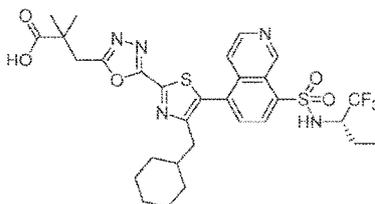
[0372]



[0373] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluoro-propan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/16) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,12 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 5H), 1,31 (s, 6H), 1,11-0,93 (m, 6H), 0,64-0,57 (m, 2H). MS (ESI): m/z 652,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/23: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

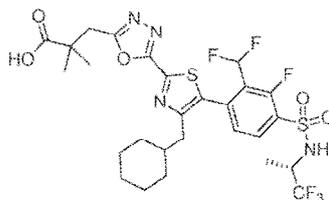
[0374]



[0375] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/18) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,38 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,87-1,46 (m, 14H), 1,14-0,94 (m, 6H), 0,55-0,65 (m, 2H). MS (ESI): m/z 666,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/24: Ácido (S)-3-(5-(4-(Ciclohexilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

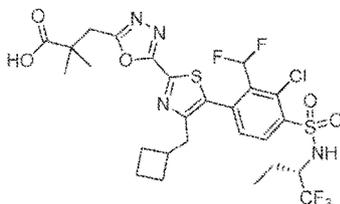
[0376]



[0377] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclohexilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/1) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,57 (br s, 1H), 9,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,24-1,00 (m, 6H), 0,76-0,71 (m, 2H). MS (ESI): m/z 668,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/25: Ácido (S)-3-(5-(5-(3-cloro-2-(difluorometil)-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

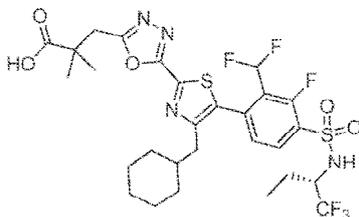
[0378]



[0379] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/15) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 42,2$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,80-2,65 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 3H), 1,81-1,43 (m, 11H), 1,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 670,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/26: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclohexilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

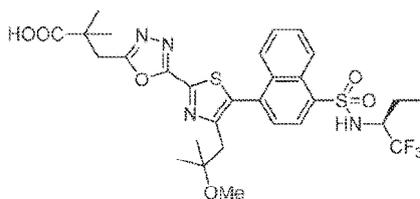
[0380]



[0381] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 2/1) en lugar de 3-(5-(4-(4-ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 52,4 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,47 (*br s*, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,21-1,04 (m, 6H), 0,78-0,71 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 683,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/27: Ácido (S)-3-(5-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

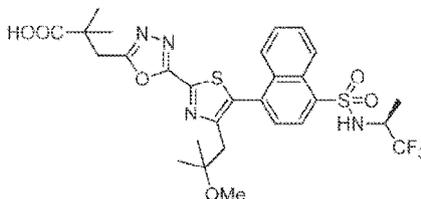
[0382]



[0383] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/3) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/8) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,67-3,01 (m, 5H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,96-1,04 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 655,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/28: Ácido (S)-3-(5-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0384]

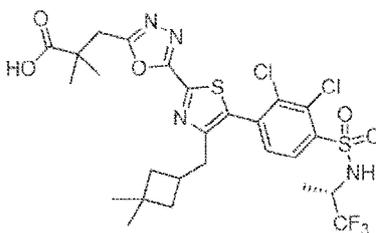


[0385] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/3) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/7) en su lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,87-2,81 (m, 5H), 1,44 (s, 6H), 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 6H). MS (ESI): 641,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/29: Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(3,3-dimetilciclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0386]

5



10

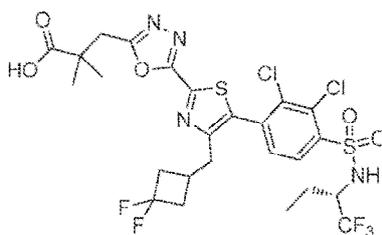
[0387] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-((3,3-dimetilciclobutil)metil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/6) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en su lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35-1,25 (m, 8H), 1,03 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 669,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 3/30: Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluorociclobutil)metil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0388]

30



35

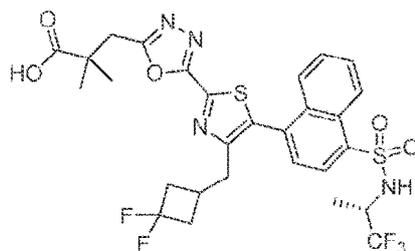
[0389] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-((3,3-difluorociclobutil)metil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/7) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/3) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 691,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 3/31: Ácido (S)-3-(5-(4-((3,3-difluorociclobutil)metil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0390]

50



55

60

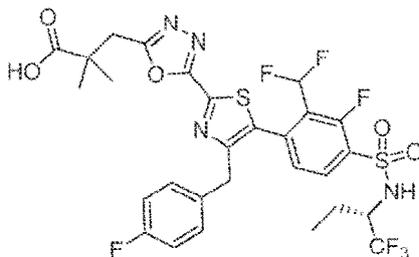
[0391] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-((3,3-difluorociclobutil)metil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 2/7) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)thiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/7) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),

65

7,79-7,58 (m, 4H), 5,14 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,74-2,50 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 659,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3/32: Ácido (S)-3-(5-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

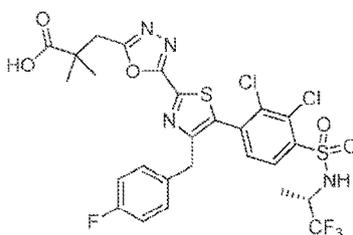
[0392]



[0393] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/4) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 6,66 (t, $J = 52,8$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 695,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3/33: Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

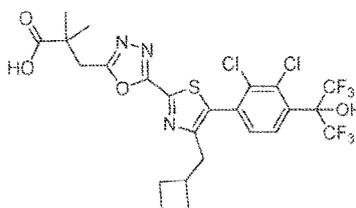
[0394]



[0395] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/4) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en su lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,57 (br s, 1H), 9,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 4H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 1,27-1,25 (m, 9H). MS (ESI): m/z 681,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3/34: Ácido 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0396]



[0397] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 2-

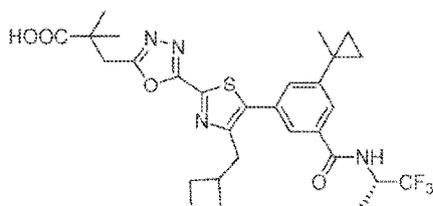
(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 6) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,04-7,91 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,87-2,68 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,84-1,57 (m, 4H), 1,37 (s, 6H). MS (ESI): m/z 632,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 3/35: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(3-(1-metilciclopropil)1)-5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0398]

10

15



20 **[0399]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-3-bromo-5-(1-metilciclopropil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Intermedio 10) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 4H), 1,49-1,45 (m, 6H), 1,34-1,33 (m, 6H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 2H). MS (ESI): m/z 591,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

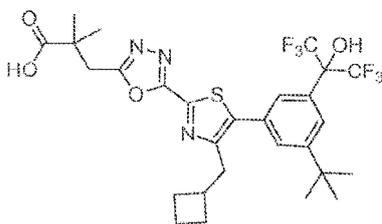
25

Ejemplo 3/36: Ácido 3-(5-(5-(3-(*tert*-butil)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

30 [0400]

35

40



45 **[0401]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 2-(3-bromo-5-(*tert*-butil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 8) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7,80 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,27-3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 5H), 1,41 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). MS (ESI): m/z 620,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

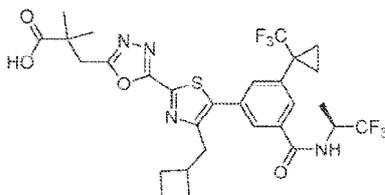
Ejemplo 3/37: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(3-(1-(*t* trifluorometil)ciclopropil)1)-5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

50

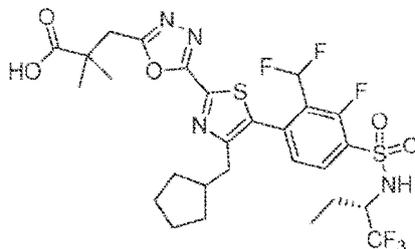
[0402]

55

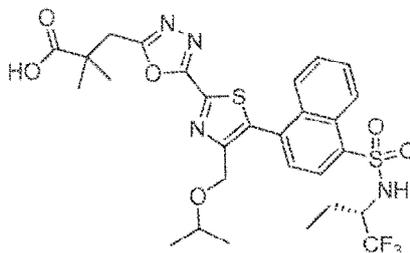
60



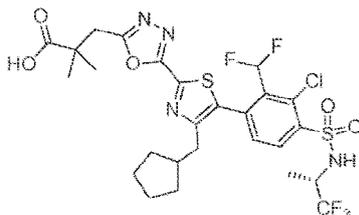
65 **[0403]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a (S)-3-bromo-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-il)benzamida (Intermedio 9) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 5H), 1,32 (s, 6H), 1,11 (s, 2H). MS (ESI): m/z 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/38: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclopentilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**[0404]**

[0405] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/9) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08-8,04 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 52,4 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,61 (*br s*, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 669,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/39: Ácido (S)-3-(5-(4-(isopropoximetil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**[0406]**

[0407] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(isopropoximetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/10) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/8) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,61 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 4H), 4,35-4,29 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 1,65-1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 0,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 640,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/40: Ácido (S)-3-(5-(5-(3-cloro-2-(difluorometil)4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**[0408]**

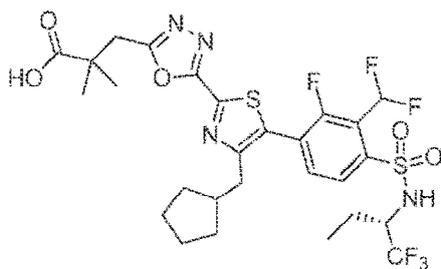
[0409] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(5-(4-(ciclopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/9) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/20) en lugar de 4-bromo-N-(*terc*-butil)-

2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,58 (br s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 52,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,64-2,18 (m, 3H), 1,61 (br s, 2H), 1,42-1,41 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 9H), 1,25-1,00 (m, 2H). MS (e SI): m/z 671,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 3/41: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclopentilmetil)-5-(3-(difluorometil)-2-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0410]

10



15

20

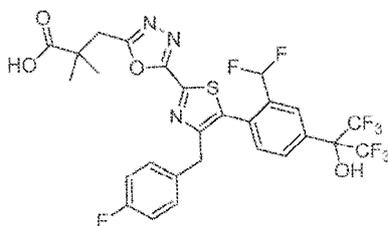
[0411] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/9) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/21) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,58 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 51,0$ Hz, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,70-1,42 (m, 8H), 1,28 (m, 6H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 669,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30 **Ejemplo 3/42: Ácido 3-(5-(5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)4-(4-fluorobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0412]

35



40

[0413] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(4-fluorobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 2/4) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 11) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,57 (m, 1H), 9,20 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08-6,87 (m, 5H), 3,98 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,27 (m, 6H). MS (ESI): m/z 654,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

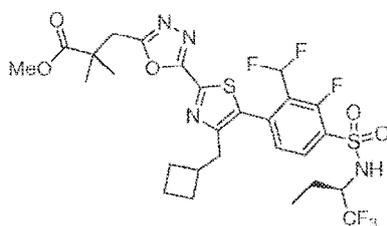
Ejemplo 3/43: Paso a

(R)-metil 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato

55

[0414]

60



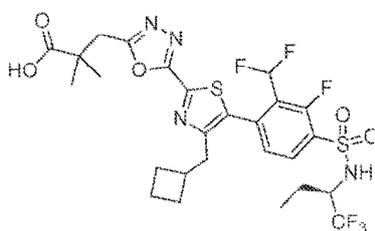
65

[0415] A una solución de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (500 mg, 1,49 mmol, Intermedio 2) y (*R*)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (700 mg, 1,69 mmol, Intermedio 4/22) en DME (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol), ácido pivalico (85 mg, 0,83 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (100 mg, 0,27 mmol) y acetato de paladio (100 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 115°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron agua (25 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se mezclaron y se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etil adicional (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 10 ml) y luego salmuera (10 ml). Después de la concentración, el residuo resultante se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 15:1 en rampa a 3:1) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3/43

Ácido (*R*)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0416]

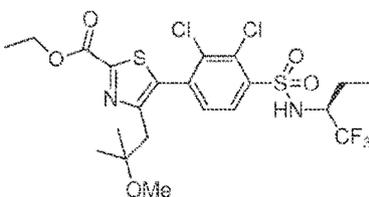


[0417] Una mezcla de (*R*)-metil 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato (600 mg, 0,90 mmol, Ejemplo 3/43, paso a) y LiOH (190 mg, 7,93 mmol) en MeOH (6 ml), THF (6 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre agua (12 ml) y EtOAc (6 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 6 ml). Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron a sequedad. La disolución en EtOAc (5 ml), el tratamiento con heptano (20 ml) y la concentración a sequedad proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 52,5 Hz, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,78 - 2,50 (m, 3H), 2,01 - 1,47 (m, 8H), 1,43 (s, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 655,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: Paso a

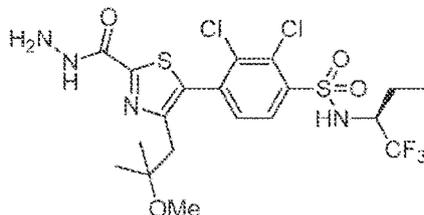
(S)-Etil carboxilato 5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-

[0418]

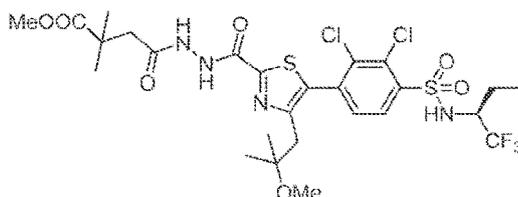


[0419] A una solución de 4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxilato de etil (490 mg, 2,02 mmol, Intermedio 1/4) y (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (830 mg, 2,00 mmol, Intermedio 4/3) en DMA (30 ml) se añadió P(Cy)₃•HBF₄ (200 mg, 0,54 mmol), ácido pivalico (200 mg, 2,0 mmol), Pd(OAc)₂ (200 mg, 0,90 mmol) y K₂CO₃ (550 mg, 4,0 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se agregaron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

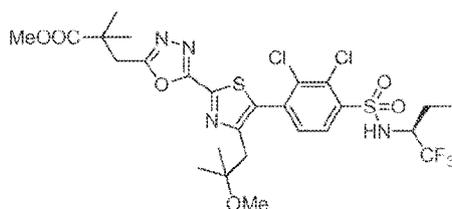
Ejemplo 4: Paso b

(S)-2,3-Dicloro-4-(2-(hidrazinacarbonil)4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida**[0420]**

[0421] Una mezcla de (S)-etil 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi)-2-metilpropil)tiazol-2-carboxilato (550 mg, 0,96 mmol, Ejemplo 4, paso a) y monohidrato de hidracina (0,5 ml) en etanol (10 ml) se agitaron a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

Ejemplo 4: Paso c**4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi)-2-metilpropil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metil****[0422]**

[0423] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(2-(hidrazinacarbonil)4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (440 mg, 0,78 mmol, Ejemplo 4, paso b), ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (220 mg, 1,4 mmol), HATU (530 mg, 1,4 mmol) y TEA (0,5 ml) en acetonitril (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

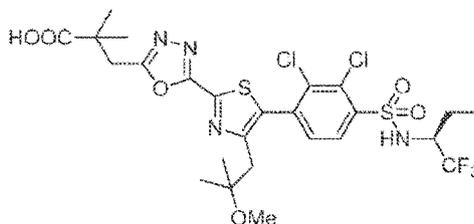
Ejemplo 4: Paso d**(S)-Metil 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato****[0424]**

[0425] Una mezcla de (S)-metil 4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi)-2-metilpropil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato (159 mg, 0,226 mmol, Ejemplo 4, paso c), TsCl (87 mg, 0,46 mmol) y TEA (0,1 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/PE = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 4

Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

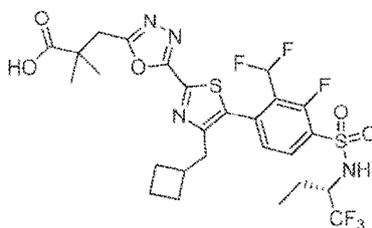
[0426]



[0427] Una mezcla de (S)-metil 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato (91 mg, 0,13 mmol, Ejemplo 4, paso d) y LiOH·H₂O (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se añadió agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,58 (br s, 1H), 9,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,72-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 673,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 4/1: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0428]



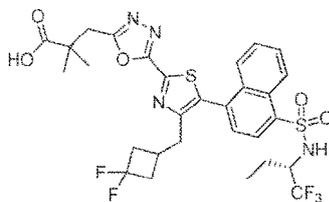
[0429] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4 usando un 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1) en lugar de 4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxilato y (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,3 0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 52,8 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,70-2,59 (m, 3H), 1,96-1,54 (m, 8H), 1,43 (s, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 655,1 [M+H]⁺.

Una síntesis alternativa del Ejemplo 4/1

[0430] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3/43 utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de (R)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida.

Ejemplo 4/2: Ácido (S)-3-(5-(4-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoilo)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0431]

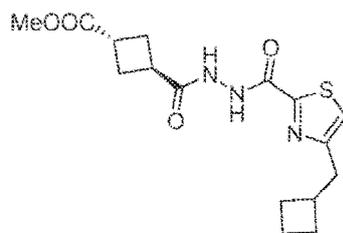


[0432] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4 utilizando en el paso un 4-((3,3-difluorociclobutil)metil)tiazol-2-carboxilato de etil (Intermedio 1/9) en lugar de 4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxilato y (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 4/8) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,71 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 5,25 (br s, 1H), 3,86 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,50-2,47 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 673,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: Paso a

3-(2-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonil)hidrazincarbonil)ciclobutanocarboxilato de *trans*-metil

[0433]

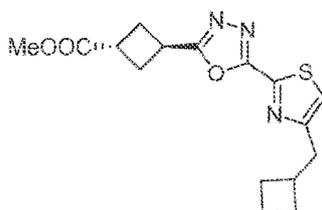


[0434] Una solución de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbohidrazida (260 mg, 1,23 mmol, Intermedio 2, paso a), ácido *trans*-3-(metoxicarbonil)ciclobutanocarboxílico (395 mg, 2,5 mmol), HATU (950) mg, 2,5 mmol) y TEA (0,8 ml) en acetonitril (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 5: Paso b

3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxilato de metil

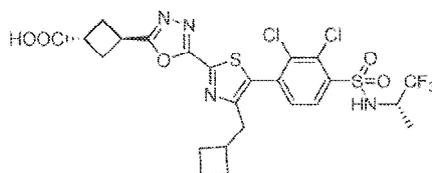
[0435]



[0436] Una mezcla de *trans*-metil 3-(2-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbonil)hidrazincarbonil)ciclobutanocarboxilato (185 mg, 0,526 mmol, Ejemplo 5, paso a), TsCl (475 mg, 2,49 mmol) y TEA (0,8 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 5: Ácido *trans*-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoyl)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxílico

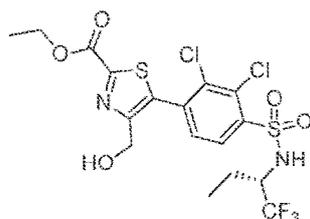
[0437]



[0438] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxilato de *trans*-metil (ejemplo 5, paso b) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,75-2,64 (m, 3H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 639,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: Paso a**5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de (*S*)-etil**

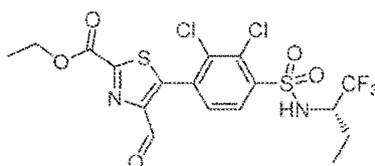
[0439]



[0440] Una mezcla de 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etil (0,94 g, 5,0 mmol, Intermedio 1/7), (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida (2,1 g, 5,0 mmol, Intermedio 4/3), Pd(OAc)₂ (400 mg, 1,8 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (400 mg, 1,1 mmol), PivOH (400 mg, 3,9 mmol) y Na₂CO₃ (1,1 g, 10 mmol) en DMA (30 ml) se calentaron a 90°C durante la noche, se enfriaron a temperatura ambiente, se vertieron en agua (150 ml) y se extrajeron con EtOAc (70 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 6: Paso b**5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-formiltiazol-2-carboxilato de (*S*)-etil**

[0441]

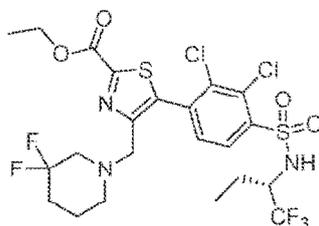


[0442] Una solución de (*S*)-etil 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato (520 mg, 1,0 mmol, Ejemplo 6, paso a) y MnO₂ (870 mg, 10,0 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de Celite®, y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón, que se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 6: Paso c

5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-carboxilato de(S)-etil

[0443]

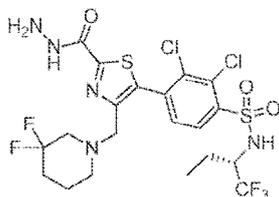


[0444] Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-formiltiazol de (S)-etil en bruto. Se agitó carboxilato (477 mg, 0,919 mmol, Ejemplo 6, paso b), 3,3-difluoropiperidina (220 mg, 1,84 mmol) y HOAc (3 gotas) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ (390 mg, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 3:2) para dar el compuesto del título como un gel marrón.

Ejemplo 6: Paso d

(S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazincarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1)-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0445]

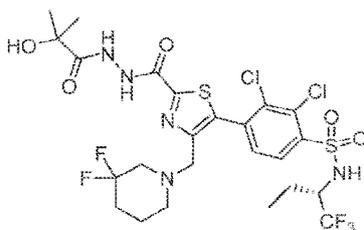


Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidina-1-il)metil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etil (350 mg, 0,56 mmol, Ejemplo 6, paso c) e hidrato de hidrazina (0,4 ml) en EtOH (10 ml) se agitó a 50°C durante 4 h, se concentró a sequedad y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

Ejemplo 6: Paso e

(S)-2,3-Dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazinecarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0446]

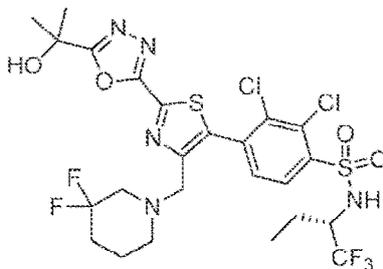


[0447] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinecarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (130 mg, 0,21 mmol, Ejemplo 6, paso d), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (42 mg, 0,40 mmol), HATU (114 mg, 300 μmol) y TEA (0,1 ml) en MeCN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a

sequedad y se purificaron por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 6: (S)-2,3-Dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida

[0448]

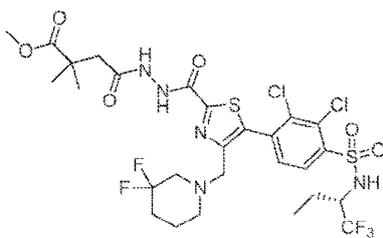


[0449] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoilo)hidrazincarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (75 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 6, paso e), TsCl (42 mg, 0,22 mmol), y TEA (0,05 ml) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (EtOAc/PE = 4:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,02 (br s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 10H), 1,45-1,35 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 678,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Paso a

4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de (S)-metil

[0450]

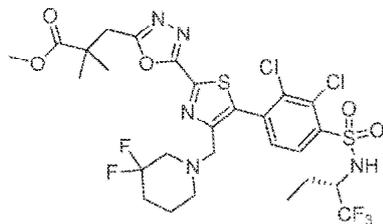


[0451] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazincarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (130 mg, 0,21 mmol, Ejemplo 6, paso d), ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (64 mg, 0,40 mmol), HATU (150 mg, 0,40 mmol) y TEA (0,1 ml) en MeCN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 7: Paso b

3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil

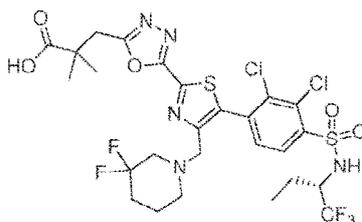
[0452]



[0453] Una solución de 4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoro-piperidin-1-il)metil)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de (S)-metil (105 mg, 0,140 mmol, Ejemplo 7, paso a), TsCl (42 mg, 0,22 mmol) y TEA (0,05 ml) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (EtOAc/PE = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 7: Ácido (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0454]

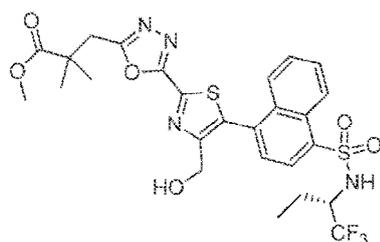


[0455] Una solución de 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoro-piperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (63 mg, 96 mmol, Ejemplo 7, paso b) y LiOH·H₂O (11 mg, 0,27 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad, se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a pH 7 con HCl acuoso 0,1 M y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,12 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 2,95 (br s, 2H), 1,99-1,80 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: Paso a

3-(5-(4-(hidroximetil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil

[0456]



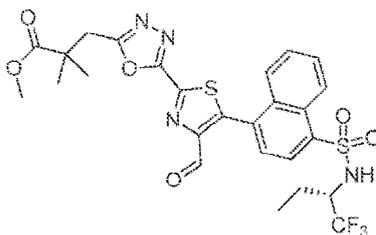
[0457] A una solución de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (790 mg, 2,0 mmol, Intermedio 4/8) y 3-(5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (600 mg, 2,0

mmol, Intermedio 2/5) en DMA (30 ml) se añadió $P(\text{Cy})_3 \cdot \text{HBF}_4$ (160 mg, 0,44 mmol), PivOH (160 mg, 1,6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (160 mg, 0,71 mmol) y K_2CO_3 (560 mg, 4 mmol) bajo una atmósfera de N_2 , y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

Ejemplo 8: Paso b

3-(5-(4-formil-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil

[0458]

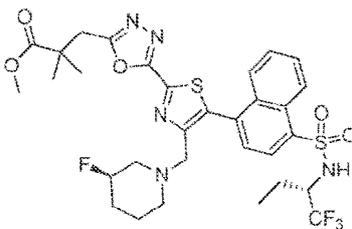


[0459] A una solución de 3-(5-(4-(hidroximetil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (620 mg, 1,0 mmol, Ejemplo 8, paso a) en DCM (20 ml) se añadió activado MnO_2 (440 mg, 5,0 mmol) y la suspensión negra se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de Celite® y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en bruto como un sólido marrón, que se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 8: Paso c

3-(5-(4-(((R)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

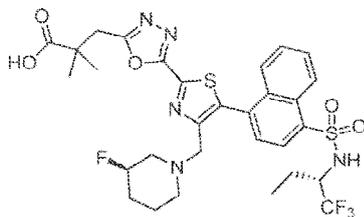
[0460]



[0461] A una solución de 3-(5-(4-formil-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (240 mg, 0,39 mmol, Ejemplo 8, paso b) en THF (8 ml) se añadió (R)-3-fluoropiperidina (83 mg, 0,80 mmol) y HOAc (3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170 mg, 0,80 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con hielo y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 8: Ácido 3-(5-(4-(((R)-3-fluoropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

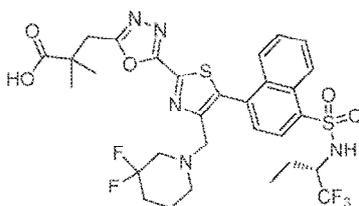
[0462]



[0463] Una solución de 3-(5-(4-((R)-3-fluoropiperidin-1-yl)metil)-5-(4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (80 mg, 0,12 mmol, Ejemplo 8, paso c) y LiOH·H₂O (25 mg, 0,60 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 4H), 4,31 (d, *J* = 38,4 Hz, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,13-2,12 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 7H), 1,25-1,23 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 684,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8/1: Ácido (S)-3-(5-(4-((3,3-Difluoropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

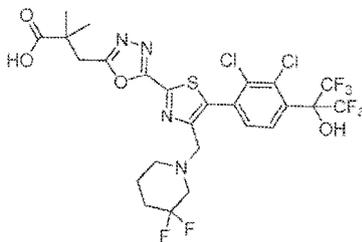
[0464]



[0465] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 8, utilizando en el paso c 3,3-difluoropiperidina en lugar de (R)-3-fluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 5,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 1,99-1,83 (m, 5H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 702,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 8/2: Ácido 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

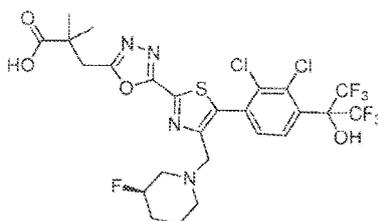
[0466]



[0467] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 8, utilizando en el paso a 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 6) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida y en el paso c 3,3-difluoropiperidina en lugar de (R)-3-fluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,85 (br s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,40-3,27 (m, 4H), 3,11 (br s, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 697,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 8/3: Ácido (R)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

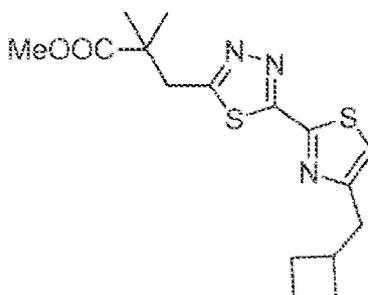
[0468]



[0469] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 8, utilizando en el paso a 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 6) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluorobután-2-il)naftaleno-1-sulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,75 (br s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,69- 3,57 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,55-2,21 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,30-1,27 (m, 1H). MS (ESI): m/z 679,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: Paso a**3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil**

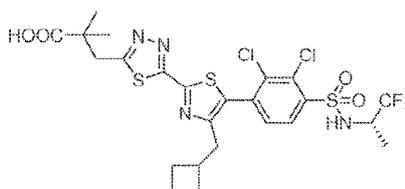
[0470]



[0471] Una mezcla de 4-(2-(4-(ciclobutilmetil) il)tiazol-2-carbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metil (220 mg, 0,63 mmol, Intermedio 2, paso b) y el reactivo de Lawesson (283 mg, 0,700 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 9: Ácido (S)-3-(5-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoi)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0472]



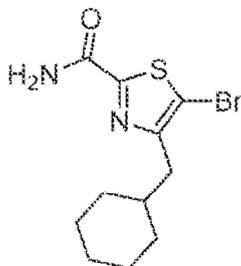
[0473] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (ejemplo 9, paso a) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il de metil))-2,2-dimetilpropanoato y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,66-2,62 (m, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H),

1,56-1,52 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,40 (s, 6H). MS (ESI) m/z 657,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: Paso a

5 **5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxamida**

[0474]



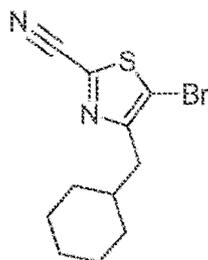
20 **[0475]** Se pasó una corriente de gas NH_3 a través de EtOH anhidro (70 ml) a $-20^\circ C$ durante 7 min. Luego se añadió una solución de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (1,00 g, 3,00 mmol, preparada como se describe en el documento WO2013/178362, Ejemplo 6, paso 3) en EtOH (5 ml), y la solución se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. La solución resultante se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

25

Ejemplo 10: Paso b

30 **5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbonitril**

[0476]



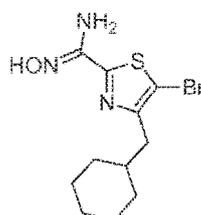
45 **[0477]** A una solución de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxamida (660 mg, 2,17 mmol, Ejemplo 10, paso a) y TEA (1,01 g, 10,9 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a $0^\circ C$, bajo N_2 , se agregó TFAA (1,37 g, 6,51 mmol) y la solución se agitó a $0^\circ C$ durante 2 h. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

50

Ejemplo 10: Paso c

55 **5-Bromo-4-(ciclohexilmetil)-N'-hidroxitiazol-2-carboximidamida**

[0478]

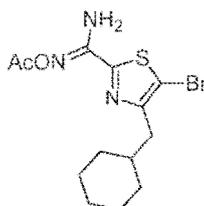


[0479] A una solución de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carbonitril (600 mg, 2,10 mmol, Ejemplo 10, paso b) y TEA (636 mg, 6,30 mmol) en EtOH anhidro (5 ml) se añadió hidroxilamina (438 mg, 6,30 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante la noche. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 10: Paso d

N'-Acetoxi-5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboximidamida

[0480]

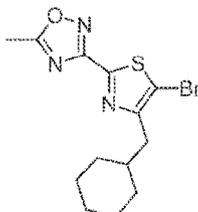


[0481] A una solución agitada de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)-N'-hidroxitiazol-2-carboximidamida (460 mg, 1,44 mmol, Ejemplo 10, paso c) en piridina (5 ml) se le añadió AC₂O (300 mg, 2,89 mmol) y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 10: Paso e

3-(5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

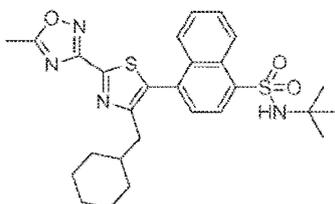
[0482]



[0483] A una solución de N'-acetoxi-5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboximidamida (472 mg, 1,31 mmol, Ejemplo 10, paso d) en una mezcla de DMF (5 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOAc (108 mg, 1,31 mmol) y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Una vez que se dejó enfriar a temperatura ambiente, la solución se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 10: N-(terc-butil)-4-(4-(ciclohexilmetil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

[0484]

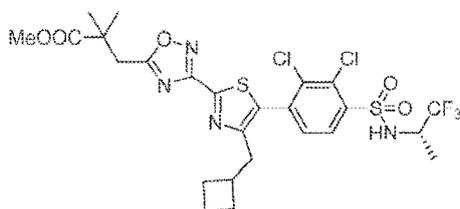


[0485] Una solución de 3-(5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,29 mmol, Ejemplo 10, paso e), *N*-(*terc*-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (142 mg, 0,365 mmol, Intermedio 18), Na₂CO₃ acuoso 2M (2,4 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 30 mmol) en DME (5 ml) se calentaron a temperatura de reflujo durante una noche bajo nitrógeno. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto del título como sólido incoloro. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 8,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (*br s*, 2H), 1,6 0-1,57 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 5H), 1,05 (s, 9H), 1,00-0,87 (m, 3H), 0,61-0,53 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 525,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Paso a

3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

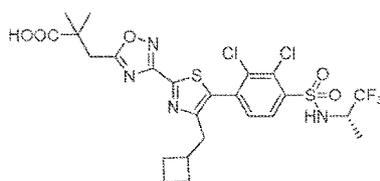
[0486]



[0487] Una solución de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (145 mg, 0,432 mmol, Intermedio 3), (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (170 mg, 0,43 mmol, Intermedio 4/2), K₂CO₃ (120 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,10 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (20 mg, 58 mmol) y PivOH (10 mg, 86 mmol) en DMA (2 ml) se calentó bajo argón a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 11: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0488]



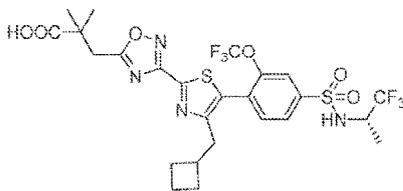
[0489] Una mezcla de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de (*S*)-metil (126 mg, 0,192 mmol, Ejemplo 11, paso a) y LiOH·H₂O (43 mg, 1,0 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió HCl acuoso (1 M, 10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,76-2,67 (m, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 11H). MS (ESI): *m/z* 641,2 [M+H]⁺.

117

Ejemplo 11/1: Ácido (S)-3-(3-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(2-(trifluorometoxi)-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0490]

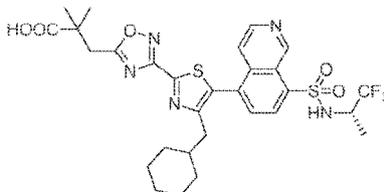
65



[0491] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/14) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,03-7,99 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 656,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/2: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclohexilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

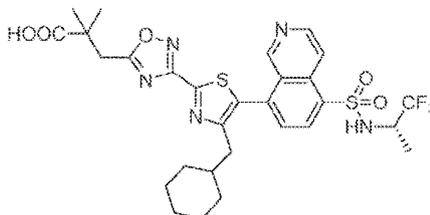
[0492]



[0493] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a 3-(3-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 3/1) en lugar de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/16) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,11 (s, 1H), 9,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 5H), 1,30 (s, 6H), 1,10-0,90 (m, 6H), 0,61-0,58 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 652,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/3: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclohexilmetil)-5-(5-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-8-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0494]

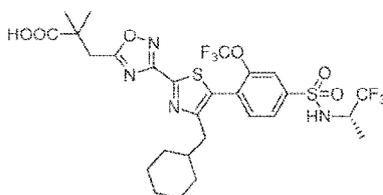


[0495] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el paso a 3-(3-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 3/1) en lugar de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-8-cloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-5-sulfonamida (Intermedio 4/17) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 2H), 8,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 5H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17-0,99 (m, 3H), 0,70-0,64 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 652,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/4: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclohexilmetil)-5-(2-(trifluorometoxi)-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0496]

5



10

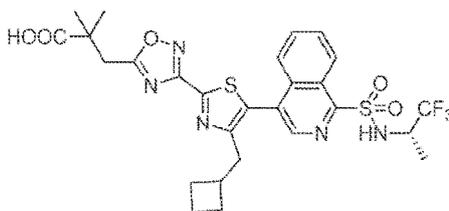
[0497] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el paso a 3-(3-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-3-(trifluorometoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/14) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,92-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 5H), 1,46-1,44 (m, 9H), 1,21-1,04 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 685,1 [M+H]⁺.

15

20 **Ejemplo 11/5: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(1-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-4-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0498]

25



30

35

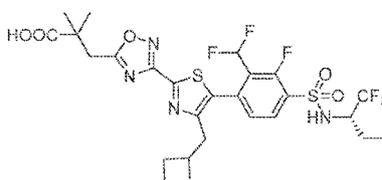
[0499] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-1-sulfonamida (Intermedio 4/19) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,02-9,00 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 5,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,45-1,42 (m, 8H). MS (ESI): *m/z* 624,2 [M+H]⁺.

40

45 **Ejemplo 11/6: Ácido (S)-3-(3-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0500]

45



50

55

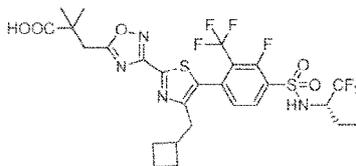
[0501] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,88-1,57 (m, 6H), 1,37 (s, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 655,1 [M+H]⁺.

60

65 **Ejemplo 11/7: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)-2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0502]

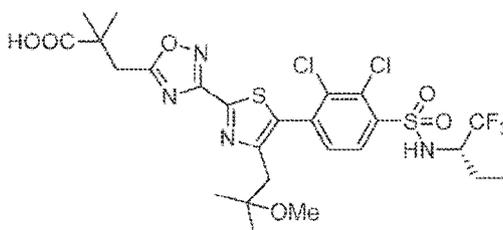
65



5
10 **[0503]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermedio 4/9) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfuro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,77-2,58 (m, 3H), 2,01-1,51 (m, 8H), 1,38 (s, 6H), 1,07-0,97 (m, 3H). MS (ESI): m/z 673,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 11/8: Ácido (S)-3-(3-(5-(2,3-D-cloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

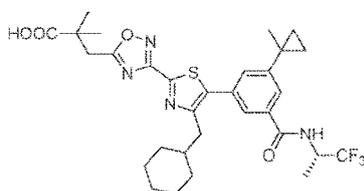
20 **[0504]**



25
30
35 **[0505]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a 3-(3-(4-(2-metoxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 3/2) en lugar de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,06 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,26 (m 2H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,12-1,06 (m, 9H). MS (ESI): m/z 673,1 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 11/9: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclohexilmetil)-5-(3-(1-metilciclopropil)-5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

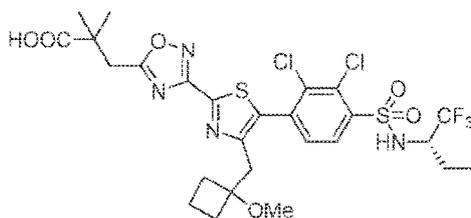
45 **[0506]**



50
55 **[0507]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el paso a 3-(3-(4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol de metil)-5-il)-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 3/1) en lugar de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) de metil -2,2-dimetilpropanoato y (S)-3-bromo-5-(1-metilciclopropil)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida (Intermedio 10) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,75-1,44 (m, 12H), 1,35 (s, 6H), 1,06-1,01 (m, 3H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 4H). MS 619,3 (ESI) m/z [M+H]⁺.

60 **Ejemplo 11/10: Ácido (S)-3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((1-metoxiciclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

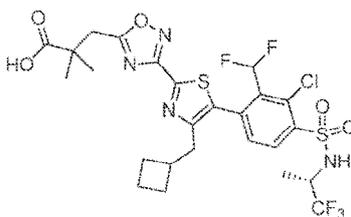
65 **[0508]**



[0509] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el paso a 3-(3-(4-((1-metoxiciclobutil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Intermedio 3/4) en lugar de 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 4H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,11-1,08 (m, 3H). MS (ESI): 685,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/11: Ácido (S)-3-(3-(5-(3-cloro-2-(difluorometil)-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0510]

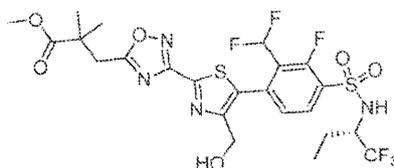


[0511] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/20) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 52,5 Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,69-2,63 (m, 3H), 1,90 (*br s*, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 657,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: Paso a

3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil

[0512]

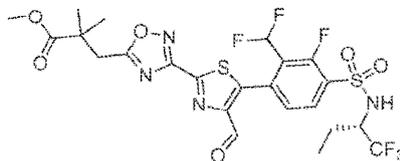


[0513] A una solución de 3-(3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil (122 mg, 0,410 mmol), Intermedio 3/3), (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (169 mg, 0,408 mmol, intermedio 4) y Na₂CO₃ (87 mg, 0,82 mmol) en DMA (2 ml) se añadió P(Cy)₃·HBF₄ (45 mg, 0,12 mmol), PivOH (15 mg, 0,15 mmol) y Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,18 mmol) bajo Ar. La solución se agitó a 95°C durante la noche y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc y agua, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 1:4) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 12: Paso b

3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-formiltiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

[0514]

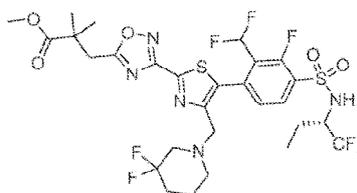


[0515] A una solución de 3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (315 mg, 500 μ mol, Ejemplo 12, paso a) en DCM (8 ml) se añadió MnO_2 activado (260 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 12: Paso c

3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)fenil)-4-((3,3-difluoro-piperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato

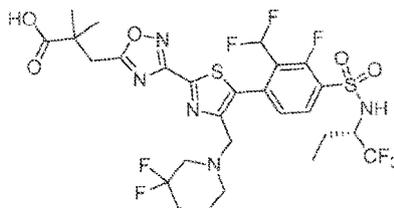
[0516]



[0517] A una solución de 3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-formiltiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (240 mg, 0,38 mmol, Ejemplo 12, paso b) en THF (5 mL) se añadió 3,3-difluoropiperidina (92 mg, 0,76 mmol) y HOAc (3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0,84 mmol) en porciones y se continuó la agitación durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó luego con hielo y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 12: Ácido (S)-3-(3-(5-(2-(Difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0518]



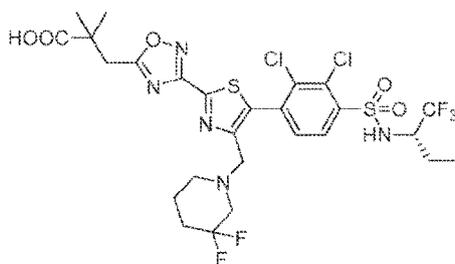
[0519] Una solución de 3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metil (90 mg, 0,12 mmol, Ejemplo 12, paso c) y $LiOH \cdot H_2O$ (27 mg, 0,64 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad, se diluyó con agua (15 ml), se ajustó a pH 7 con HCl acuoso (2 N) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,03

(t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 52,8$ Hz, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,56 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,36 (br s, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,82- 1,56 (m, 5H), 1,38 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720,1 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 12/1: Ácido (S)-3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-((3,3-difluoropiperid-in-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0520]

10



15

20

25

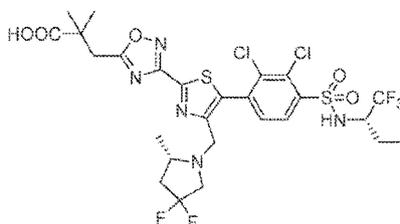
[0521] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida (intermedio 4/3) en lugar de (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,42 (br s, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720,0 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 12/2: Ácido 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0522]

35



40

45

[0523] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il) benzenosulfonamida (Intermedio 4/3) en lugar de (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c hidrocloreuro de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 16, sal convertida en base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720,1 $[M+H]^+$.

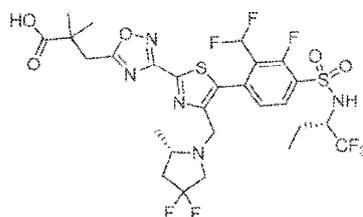
50

55

Ejemplo 12/3: Ácido 3-(3-(4-(((S)-4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-3-flúor-4)-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0524]

60

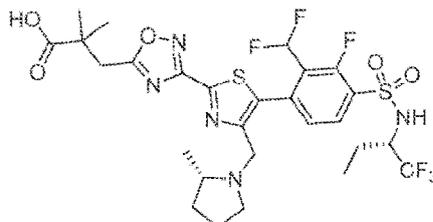


65

[0525] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, utilizando en el paso c hidrocloreuro de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 16, sal convertida en base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 12/4: Ácido 3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

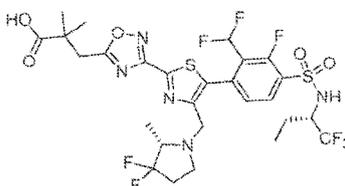
[0526]



[0527] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, usando en el paso c (S)-2-metilpirrolidina en lugar de 3,3-difluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 52,5 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,53 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,33 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 684,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 12/5: Ácido 3-(3-(4-(((S)-3,3-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluor-4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

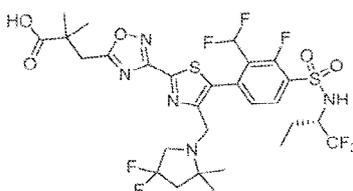
[0528]



[0529] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, usando en el paso c (S)-3,3-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 17, sal convertida en base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,62 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,92-2,91 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91-0,86 (m, 3H). MS (ESI): m/z 720,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12/6: Ácido (S)-3-(3-(4-((4,4-Difluoro-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-3-fluor-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0530]

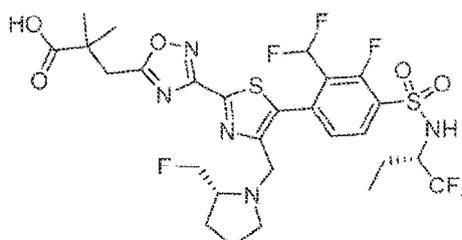


[0531] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, usando en el paso c 4,4-difluoro-2,2-dimetilpirrolidina en lugar de 3,3-difluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 52,5 Hz, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,97 (t, J =

13,7 Hz, 2H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,90 (s, 6H). MS (ESI): m/z 734,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12/7: Ácido 3-(3-(5-(2-(difluorometil)-3-fluoro-4-(N-(S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)sulfamoil)fenil)4-(((R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0532]

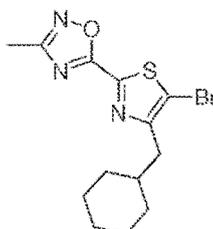


[0533] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, usando en el paso c (R)-2-(fluorometil)pirrolidina en lugar de 3,3-difluoropiperidina. 1 H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 52,5$ Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,19-3,92 (m, 4H), 3,67 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 3H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 702,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: Paso a

5-(5-Bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

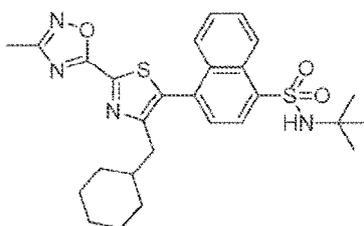
[0534]



[0535] En una solución agitada de 5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (200 mg, 0,602 mmol, preparado como se describe en el documento WO2013/178362, Ejemplo 6, paso 3) en tolueno (10). Se añadió N-hidroxiacetimidamida (67 mg, 0,90 mmol) y K_2CO_3 (126 mg, 0,904 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC en gel de sílice (EtOAc/PE = 1/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 13: N-(terc-butil)-4-(4-(ciclohexilmetil)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

[0536]



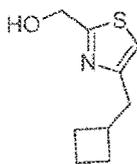
[0537] Una solución de 5-(5-bromo-4-(ciclohexilmetil)tiazol-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,292 mmol, Ejemplo 13, paso a), N-(terc-butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftaleno-1-sulfonamida (142 mg,

0,366 mmol, Intermedio 18), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 29 mmol) y Na₂CO₃ (2 M en agua, 1,6 ml, 3,2 mmol) en DME (5 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 minutos y luego se calentaron a reflujo durante la noche. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por FCC en gel de sílice (EtOAc/PE = 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,71-7,67 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 5H), 1,09 (s, 9H), 1,04-0,85 (m, 3H), 0,67- 0,59 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 525,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 14: Paso a

(4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-il)metanol

[0538]



25 [0539] A una solución de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carboxilato de etil (600 mg, 2,7 mmol, Intermedio 1) en MeOH (10 ml) se añadió lentamente NaBH₄ (310 mg, 8,1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 6 h. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

30

Ejemplo 14: Paso b

4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carbaldehído

[0540]



40

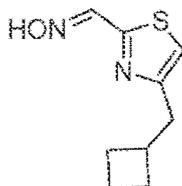
45

[0541] Se calentó una solución de (4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)metanol (330 mg, 1,8 mmol, Ejemplo 14, paso a) e IBX (1,0 g, 3,6 mmol) en acetona (10 ml) a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

50 Ejemplo 14: Paso c

4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-carbaldehído oxima

[0542]



60

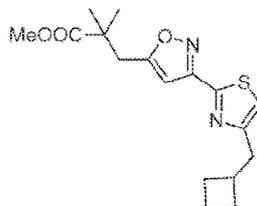
65 [0543] Una suspensión de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbaldehído (280 mg, 1,6 mmol, Ejemplo 14, paso b), NH₂OH·HCl (220 mg, 3,2 mmol), Na₂CO₃ (340 mg, 3,2 mmol) en EtOH-agua (20 ml, 5:1 v/v) se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 14: Paso d

3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)isoxazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil

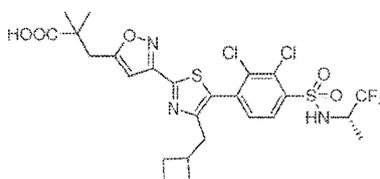
[0544]



[0545] Una mezcla de 4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-carbaldehído oxima (250 mg, 1,4 mmol, Ejemplo 14, paso c) y 2,2-dimetilpent-4-inoato de metil (190 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de hipoclorito de sodio (5% de cloro, 5 ml, 4 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se añadió DCM (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, HCl acuoso 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 14: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoi)fenil)tiazol-2-il)isoxazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0546]

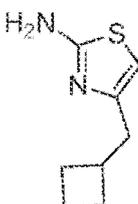


[0547] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a ácido 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)isoxazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico de metil (Ejemplo 14, paso d) en lugar de 3-(5-(4-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobencenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,74-2,68 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,30 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 640,0 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 15: Paso a

4-(Ciclobutilmetil)tiazol-2-amina

[0548]



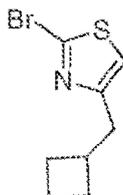
[0549] Se agitó la tiourea (71 mg, 0,93 mmol), 1-bromo-3-ciclobutilpropan-2-ona (177 mg, 0,927 mmol, Intermedio 1,

paso d) en EtOH (3 ml) a 75°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar un residuo, que se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 8:1) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 15: Paso b

2-Bromo-4-(ciclobutilmetil)tiazol

[0550]

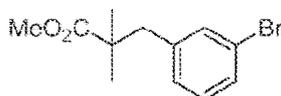


[0551] A una solución de 4-(ciclobutyletil)tiazol-2-amina (122 mg, 0,726 mmol, Ejemplo 15, paso a) y nitrito de isoamil (92 mg, 0,79 mmol) en acetonitril (8 ml) se añadió CuBr (124 mg, 0,864 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

Ejemplo 15: Paso c

3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metil

[0552]

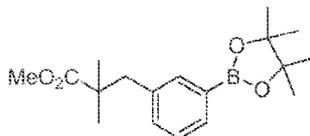


[0553] A una solución de isobutirato de metil (129 mg, 1,26 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió LDA (0,92 ml, solución 2,5 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 2,3 mmol) bajo Ar a -78°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió lentamente 1-bromo-3-(bromometil)benceno (286 mg, 1,15 mmol) y la solución se agitó a -78°C durante 4 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl, se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 15: Paso d

2,2-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metil

[0554]

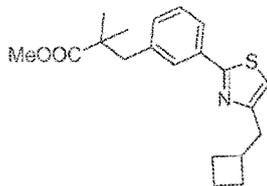


[0555] A una solución de 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metil (132 mg, 487 mmol, ejemplo 15, paso c), bis(pinacolato)diboron (167 mg, 658 mmol) y KOAc (96 mg, 0,98 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (15 mg) bajo Ar. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo amarillo se purificó mediante FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 15: Paso e

3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metil**[0556]**

5



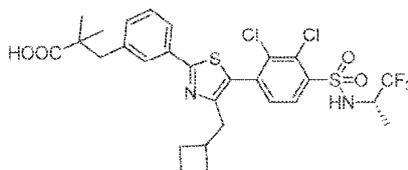
10

15 **[0557]** A una solución de 2-bromo-4-(ciclobutilmetil)tiazol (56 mg, 0,24 mmol, Ejemplo 15, paso b), 2,2-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metil (84 mg, 0,26 mmol, Ejemplo 15, paso d) y Na_2CO_3 (64 mg, 0,60 mmol) en dioxano/agua (3 ml, 10:1 v/v) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0,0052 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar antes de añadir agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo amarillo se purificó por FCC en gel de sílice (PE/EtOAc = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20

Ejemplo 15: Ácido (S)-3-(3-(4-(ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico

25

[0558]

30

35

40 **[0559]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 3-(3-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metil (Ejemplo 15, paso e) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,40 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81-7,45 (m, 3H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,12 (s, 6H). MS (ESI): m/z 649,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

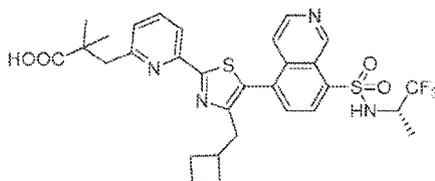
40

Ejemplo 16: Ácido (S)-3-(6-(4-(ciclobutilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

45

[0560]

50



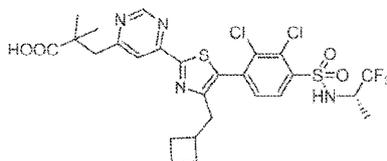
55

60 **[0561]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(6-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (Intermedio 14) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/16) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,12 (s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 633,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

Ejemplo 17: Ácido (S)-3-(6-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoico

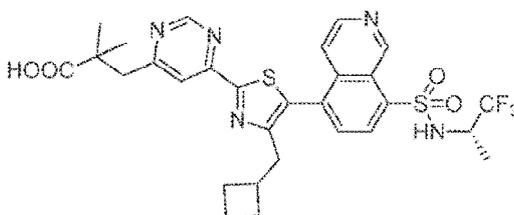
[0562]



[0563] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(6-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (Intermedio 15) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzenosulfonamida (Intermedio 4/2) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,34 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19 (s, 6H). MS (ESI): m/z 651,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17/1: Ácido (S)-3-(6-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(8-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)isoquinolin-5-il)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoico

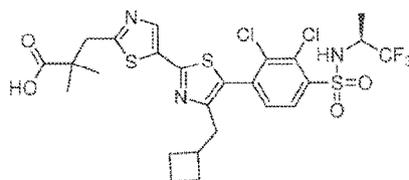
[0564]



[0565] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, utilizando en el paso a 3-(6-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de etil (Intermedio 15) en lugar de 3-(5-(4-(ciclobutilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metil y (S)-5-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolina-8-sulfonamida (Intermedio 4/16) en lugar de 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 10,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 9H). MS (ESI): m/z 634,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: Ácido (S)-3-(4-(Ciclobutilmetil)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)fenil)-[2,5'-bitiazol]-2'-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0566]



[0567] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 15, utilizando en el paso e 2,2-dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)propanoato de etil (Intermedio 12) en lugar de metil 2,2-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,10-8,06 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,66-2,60 (m, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,36 (s, 6H). MS (ESI): m/z 656,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0568] Los compuestos de los Ejemplos 19-24 se pueden hacer de acuerdo con los procedimientos descritos a

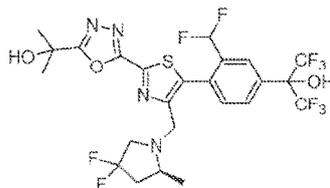
continuación.

Ejemplo 19

5 **(S)-2-(4-(4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**

[0569]

10



15

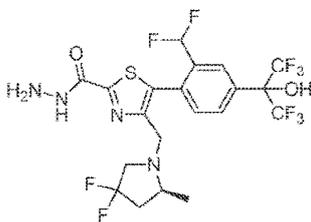
20 **[0570]** El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 6, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 11) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c hidrocloreto de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 16, la sal se puede convertir en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

25 Ejemplo 20: Paso a

(S)-4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro)-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)tiazol-2-carbohidrazida

30 [0571]

35



40

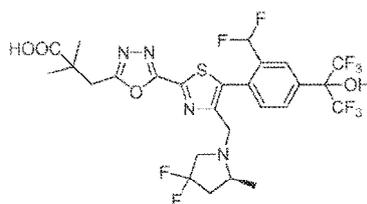
45 **[0572]** El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 6, pasos a-d, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 11) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c hidrocloreto de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (el Intermedio 16, la sal se puede convertir en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

Ejemplo 20

50 **Ácido (S)-3-(5-(4-((4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico**

[0573]

55



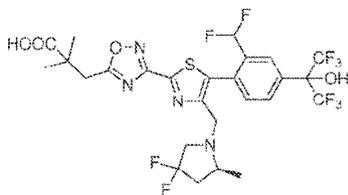
60

65 **[0574]** El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 7, usando en el paso a (S)-4-((4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carbohidrazida (ejemplo 20, paso a) en lugar de (S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinecarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida.

Ejemplo 21

Ácido (S)-3-(3-(4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0575]

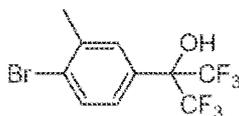


[0576] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Intermedio 11) en lugar de (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina hidrocloreto (Intermedio 16, la sal puede convertirse en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

Ejemplo 22: Paso a

2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0577]

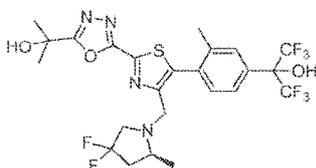


[0578] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Intermedio 11, usando en el paso b 1-bromo-4-yodo-2-metilbenceno en lugar de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-yodobenceno.

Ejemplo 22

(S)-2-(4-(4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-il)-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0579]

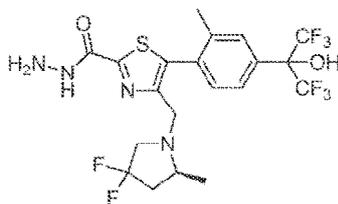


[0580] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 6, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (ejemplo 22, paso a) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c (S)-4,4-Hidrocloreto de difluoro-2-metilpirrolidina (el Intermedio 16, la sal se puede convertir en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

Ejemplo 23: Paso a

(S)-4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carbohidrazida

[0581]

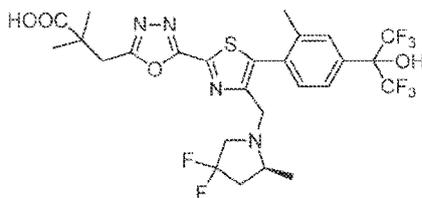


[0582] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 6, pasos a-d, utilizando en el paso a 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (ejemplo 22, paso a) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c hidrocloreto de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 16, la sal se puede convertir en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

Ejemplo 23

Ácido (S)-3-(5-(4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro)-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0583]

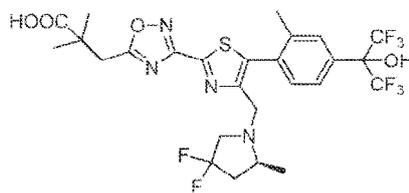


[0584] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 7, usando en el paso a (S)-4-((4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-1-il)metil)-5-(4)-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carbohidrazida (ejemplo 23, paso a) en lugar de (S)-2,3-dicloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinecarbonil)tiazol-5-il)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida.

Ejemplo 24

Ácido (S)-3-(3-(4-((4,4-Difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro)-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoico

[0585]



[0586] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (ejemplo 22, paso a) en lugar de (S)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)benzenosulfonamida y en el paso c hidrocloreto de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 16, la sal se puede convertir en la base libre con TEA antes del acoplamiento) en lugar de 3,3-difluoropiperidina.

DATOS BIOLÓGICOS *IN VITRO*

Ensayo ThermoFluor®

[0587] ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima las afinidades de unión al ligando midiendo el efecto de un ligando sobre la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, MW, Petrella, EC, Kwasnoski, JD, Lobanov, VS, Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, BA, Lane, P. y Salemme, FR (2001) High-density

miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 6, 429 -40, y Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR, y Todd, MJ (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. Biochemistry 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas y es riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de enlace de equilibrio (KD).

[0588] En un experimento ThermoFluor® donde se monitoriza la estabilidad de la proteína a medida que la temperatura aumenta constantemente, un ligando de unión en equilibrio hace que el punto medio de una transición de despliegue (T_m) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden de rango de valores de ΔT_m en una sola concentración de compuesto o en términos de valores de K_D , estimados a partir de curvas de respuesta de concentración.

Ensayo de ensayo ThermoFluor® de RORyt

[0589] Para la construcción RORyt utilizada en el ensayo ThermoFluor®, la numeración de las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, Adhesión de NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican el dominio de unión al ligando RORyt humano de tipo salvaje (RORyt ECL) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de E. coli pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene una etiqueta de terminal N-terminal y un sitio de escisión de proteasa TurboTEV (eNLYFQG, SEQ ID NO: 3) aguas arriba de la secuencia del inserto clonado. La secuencia de aminoácidos para la construcción RORyt usada en el ensayo de ThermoFluor se muestra como SEQ ID NO: 4.

[0590] Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo utilizando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, LLC a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 1,8-ANS (Invitrogen) se usó como un colorante fluorescente. Las soluciones de proteínas y compuestos se dispensan en microplacas de PCR de polipropileno negro de 384 pocillos (Abgene) y se cubren con aceite de silicona (1 μ L, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

[0591] Las placas de ensayo con código de barras se cargan de forma robótica en un bloque térmico de tipo PCR controlado por termostato y luego se calientan a una velocidad de rampa típica de 1°C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió mediante iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y filtrada a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; >6 OD de corte). La emisión de fluorescencia de toda la placa de 384 pocillos se detectó midiendo la intensidad de la luz utilizando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, lo que dio como resultado lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Las imágenes se recolectaron a cada temperatura y la suma de la intensidad de píxel en un área determinada de la placa de ensayo se registró frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían RORyt sin compuestos, y las condiciones de ensayo fueron las siguientes:

0,065 mg/ml RORyt
60 μ M 1,8-ANS
Hepes 100 mM, pH 7,0
NaCl 10 mM
GSH 2,5 mM
0,002% Tween-20

[0592] Los compuestos del proyecto se dispusieron en una placa madre predosificada (Greiner Bio-one) en donde los compuestos se diluyen en serie en DMSO al 100% en 1:2 desde una alta concentración de 10 mM en 12 columnas dentro de una serie (columna 12 es un pozo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensaron de forma robótica directamente en placas de ensayo (1x = 46 nL) utilizando un instrumento de manejo de líquido capilar de colibrí (Digilab). Después de dispensar el compuesto, se agregaron proteínas y colorantes en el tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 μ L, seguido de 1 μ L de aceite de silicona.

[0593] Se estimó la afinidad de unión como se describió anteriormente (Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR y Todd, MJ (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. Biochemistry 44, 5258-66) utilizando los siguientes parámetros termodinámicos de despliegue de proteínas:

Referencia RORyt T_m : 47,8°C
 $\Delta H_{(T_m)} = 115$ kcal/mol
 $\Delta C_p_{(T_m)} = 3$ kcal/mol

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CELULAS

Ensayo de reportero de RORyt (humano completo):

[0594] Se han usado tres protocolos de ensayo reportero similares, mostrados a continuación, para ensayar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORyt en la activación transcripcional conducida por RORyt humano de longitud completa. Los tres proporcionan datos similares y se pueden usar indistintamente.

Condiciones A

[0595] Las células utilizadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres identificadores de plasmida diferentes, uno de los cuales expresaba el dominio de unión a GAL4-ADN proteína de fusión (DBD)-RORyt bajo control de un promotor de CMV (NH₂-Gal4-DBD: RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene #211342) y dos plásmidos informadores: el indicador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el indicador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para RORyt humano, es decir, los nucleótidos 142-1635 de RORyt humano, variante de transcripción 2, Adhesión a NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Las células HEK293T se colocaron en placas a 35000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de MEM con FBS al 8,6%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 170,5 ng de ADN/pocillo total (50 ng pCMV-BD-ROR más 20 ng de reportero pFR-Luc y 0,5 ng de reportero pRL-CMV más 100 ng Carrier DNA (Clontech 630440) para cada pozo). 4-6 horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos durante la noche en el medio con una concentración final de FBS 1,1% y DMSO 0,1%. Después de una noche de incubación (de 16 a 20 horas), se retiraron los medios y se lisaron las células con 20 ml de tampón de lisis pasivo 1x (Promega) durante 10-15 minutos. La luminiscencia se midió utilizando un lector de placas BMG LUMIstar OPTIMA, después de la adición de 75 µl/pocillo de tampón de luciferasa de luciérnaga, seguido de 75 µl/pocillo de tampón de luciferasa de Renilla. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, los valores de la luciérnaga se normalizaron contra los valores de DMSO solo y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, y luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Se generaron CI50 representando gráficamente los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición contra el control de DMSO.

Condiciones b

[0596] Las células utilizadas en este ensayo se cotransfectaron de forma transitoria con tres plásmidos diferentes, uno de los cuales expresa el dominio de unión GAL4-ADN (DBD)-RORyt bajo el control de un promotor de CMV (NH₂-Gal4-DBD: RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene 211342), y dos plásmidos informadores: el indicador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el indicador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor CMV (pRL-CMV, Promega E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para RORyt humano, es decir, los nucleótidos 142-1635 de RORyt humano, variante de transcripción 2, Adhesión a NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Las células HEK293T se colocaron en placas a 35.000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de DMEM con FBS al 10%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 170,5 ng de ADN/pocillo total (50 ng pCMV-BD-ROR más 20 ng de reportero pFR-Luc y 0,5 ng de reportero pRL-CMV más 100 ng ADN portador (Clontech 630440) para cada pozo). 4-6 horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos durante la noche en el medio con una concentración final de FBS 1,3% y DMSO 0,1%. Después de una noche de incubación (de 16 a 20 horas), se retiraron los medios y se lisaron las células con 50 µl de tampón de lisis Glo (Promega) durante 10-15 minutos, seguido de una incubación de 10 minutos con 50 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de luciferasa de luciérnaga se midió utilizando un lector de placas BMG Pherastar. A cada pocillo, se agregaron 50 µl de reactivo Stop y Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió utilizando un lector de placas BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, los valores de la luciérnaga se normalizaron contra los valores de DMSO solo y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, y luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Se generaron CI50 representando gráficamente los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control con DMSO.

Condiciones C

[0597] Las células utilizadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno de los cuales expresaba el dominio de unión a GAL4-ADN proteína de fusión (DBD)-RORyt bajo el control de un promotor de CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene #211342) y dos plásmidos informadores: el indicador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el indicador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para RORyt humano, es decir, los nucleótidos 142-1635 de RORyt humano, variante de transcripción 2, Adhesión a NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Se sembraron células HEK293T a 8750 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de DMEM con FBS al 10%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 42,6 ng de ADN/pocillo total (12,5 ng de pCMV-BD-ROR más 5 ng de reportero pFR-Luc y 0,125 ng de reportero pRL-CMV más 25 ng ARN

portador (Clontech #630440) para cada pozo). 4-6 horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos durante la noche en el medio con una concentración final de FBS 1,3% y DMSO 0,1%. Después de una noche de incubación (de 16 a 20 horas), se retiraron los medios y se lisaron las células con 20 µl de tampón de lisis Glo (Promega) durante 10-15 minutos, seguido de una incubación de 10 minutos con 20 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de luciferasa de luciérnaga se midió utilizando un lector de placas de alquitrán BMG Pheras. A cada pocillo, se agregaron 20 µl de reactivo Stop y Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió utilizando un lector de placas BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de ROR γ t, los valores de las luciérnagas se normalizaron contra los valores de DMSO solo y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, y luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Se generaron CI50 representando los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control con DMSO.

Ensayo de Th17 humano

[0598] El ensayo Th17 humano ensaya el efecto del compuesto modulador ROR γ t ds sobre la producción de IL-17 por células T CD4 en condiciones que favorecen la diferenciación Th17, se aislaron células T CD4⁺ totales de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos utilizando un kit II de aislamiento de células T CD4⁺, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se resuspendieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina, estreptomina, glutamato y β -mercaptoetanol y se agregaron a placas de 96 pocillos a $1,5 \times 10^5$ por 100 µl por pocillo. Se añadieron 50 µl de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, luego se agregaron 50 µl de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación fueron: 3×10^6 /mL de perlas anti-CD3/CD28 (preparadas con el kit de activación/expansión de células T humanas, Miltenyi Biotec), 10 µg/mL de anti-IL4, 10 µg/mL anti-IFN γ , 10 ng/mL IL1 β , 10 ng/mL IL23, 50 ng/mL IL6, 3 ng/mL TGF β y 20 U/mL IL2. Las células se cultivaron a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 días. Los sobrenadantes se recolectaron y la IL-17 acumulada en el cultivo se midió utilizando la placa de citocina MULTI-SPOT® siguiendo las instrucciones de fabricación (Meso Scale Discovery). La placa se leyó utilizando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapola a partir de la curva estándar. CI50 fueron determinados por Graph-Pad.

ES 2 708 025 T3

Tabla 1

Ejemplo N°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero A, CI ₅₀ (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero A, % inhibición a 6 µM	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero B o C, CI ₅₀ (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero B o C, % inhibición a 6 µM	Ensayo Th17 humano, CI ₅₀ (µM)
1	0,067	ND	ND	ND	ND	ND
1/1	0,00082	ND	ND	ND	ND	0,0078
2	0,012	ND	ND	ND	ND	0,037
3	0,0033	0,010	105*	ND	ND	ND
3/1	0,00025	0,0034	107*****	ND	ND	ND
3/2	0,00055	ND	ND	ND	ND	ND
3/3	0,00035	0,0052	106*	ND	ND	ND
3/4	0,000050	0,0016	103***	ND	ND	ND
3/5	0,0032	0,021	100*	ND	ND	ND
3/6	0,15	0,48	72*	ND	ND	ND
3/7	0,093	0,089	94*	ND	ND	ND
3/8a	< 0,0030	0,015	101**	ND	ND	ND
3/8b	0,14	0,17	65**	ND	ND	ND
3/9	0,00036	0,0043	105*	ND	ND	ND
3/10	0,0054	0,037	106*	ND	ND	ND
3/11	0,0036	0,025	105*	ND	ND	ND
3/12	0,0087	0,047	103*	ND	ND	ND
3/13	0,0020	0,0090	106	ND	ND	ND
3/14	0,022	0,061	105*	ND	ND	ND
3/15	0,00033	0,019	106*	ND	ND	ND
3/16	0,011	0,66	102	ND	ND	ND
3/17	0,0075	0,84	102	ND	ND	0,75
3/18	0,0054	0,015	103*	ND	ND	ND
3/19	0,0065	0,015	101*	ND	ND	ND
3/20	0,000020	0,0030	102**	ND	ND	ND
3/21	0,00020	0,011	99****	ND	ND	ND
3/22	0,00033	0,094	105*	ND	ND	ND
3/23	0,000045	0,014	105*	ND	ND	ND
3/24	0,000036	0,0080	105*	ND	ND	ND
3/25	0,000058	0,0026	105*	ND	ND	ND
3/26	0,000025	0,0036	106**	ND	ND	ND
3/27	0,00047	0,058	107	ND	ND	ND
3/28	0,0033	0,50	106	ND	ND	ND
3/29	0,000083	0,0029	102**	ND	ND	ND
3/30	0,00028	0,0036	105*	ND	ND	ND
3/31	0,00096	0,022	108*	ND	ND	ND
3/32	0,000044	0,0070	109	ND	ND	ND
3/33	0,000070	0,0080	103*	ND	ND	ND
3/34	0,018	0,12	94*	ND	ND	ND
3/35	0,0056	0,011	100*	ND	ND	ND
3/36	0,0011	0,0046	99**	ND	ND	ND
3/37	0,0040	0,045	104*	ND	ND	ND

ES 2 708 025 T3

(continúa)

Ejemplo N°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero A, CI ₅₀ (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero A, % inhibición a 6 µM	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero B o C, CI ₅₀ (µM)	ROR ^{ot} (FL) Ensayo Reportero B o C, % inhibición a 6 µM	Ensayo Th17 humano, CI ₅₀ (µM)
5	3/38	0,000038	0,0032	104*	ND	ND
10	3/39	0,00071	0,039	109	ND	ND
	3/40	0,000030	0,0080	104*	ND	ND
	3/41	0,000020	0,0045	104**	ND	ND
	3/42	0,00012	0,0090	103*	ND	ND
15	3/43	0,0013	ND	ND	0,076	103
	4	0,0023	0,025	104	ND	ND
	4/1	0,00027	0,013	109	0,011	108
	4/2	0,000040	0,0050	98*	ND	ND
20	5	0,0043	0,027	106*	ND	ND
	6	0,0012	0,0060	104**	ND	ND
	7	0,00032	0,021	105	ND	ND
	8	0,00020	0,13	108	ND	ND
25	8/1	0,00012	0,089	107	ND	ND
	8/2	0,0011	0,037	103*	ND	ND
	8/3	0,0016	0,12	79	ND	ND
	9	0,014	0,016	103**	ND	ND
30	10	0,18	ND	ND	ND	ND
	11	0,00039	0,0036	99**	ND	ND
	11/1	0,00062	0,0090	99**	ND	ND
	11/2	0,00012	0,0090	107*	ND	ND
35	11/3	0,000080	0,010	106*	ND	ND
	11/4	0,000060	0,0080	99*****	ND	ND
	11/5	0,00021	0,016	106*	ND	ND
	11/6	0,00014	0,0044	105*	ND	ND
40	11/7	0,00027	0,0070	102*	ND	ND
	11/8	0,00035	0,013	105	ND	ND
	11/9	0,00015	0,0042	102**	ND	ND
	11/10	0,00023	0,0032	104*	ND	ND
45	11/11	0,000024	0,0043	106*	ND	ND
	12	0,00012	0,014	105	ND	ND
	12/1	0,000050	0,0033	107*	ND	ND
	12/2	0,000019	0,0048	107*	ND	ND
50	12/3	0,000063	0,014	103*	ND	ND
	12/4	0,0018	0,31	98	ND	ND
	12/5	0,00033	0,026	107	ND	ND
	12/6	0,0016	0,029	95*	ND	ND
55	12/7	0,00029	0,49	106	ND	ND
	13	0,44	ND	ND	ND	ND
	14	0,0027	0,0080	97**	ND	ND
	15	0,00062	0,0042	100**	ND	ND
60	16	0,00017	0,0049	103**	ND	ND
	17	0,0015	0,015	103*	ND	ND
	17/1	0,023	0,19	100*	ND	ND
	18	0,00046	0,011	108*	ND	ND

65 [0599] Todos los datos mostrados en la Tabla 1 son el valor de un punto de datos o el promedio de más de un punto de datos.

5 [0600] ND: valor no determinado. *% de inhibición se muestra a una concentración de compuesto 2 µM, **% de inhibición se muestra a concentración de compuesto de 0,67 µM, la inhibición del ***% se muestra a una concentración de compuesto de 0,5 µM, la inhibición del ****% se muestra a una concentración de compuesto de 0,22 µM, la inhibición del *****% se muestra a una concentración del compuesto de 0,19 µM, la inhibición del *****% se muestra a una concentración de compuesto 0,17 µM.

10 [0601] Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

[0602]

15 <110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> TIAZOLES COMO MODULADORES DE RORyt

20 <130> PRD3358

<140> Número de solicitud

<141> Fecha de presentación actual (aaaa-mm-dd)

<160> 4

25 <170> PatentIn versión 3,5

<210> 1

<211> 3054

30 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 708 025 T3

5 agagagctag gtgcagagct tcaggetgag gcgctgctga gagggcctcg cccgcctct 60
 gccgccagct gcaccccact cctggaccac ccctgctga gaaggacagg gagccaaggc 120
 cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaaatctgt 180
 10 ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcact gtgaggggtg caagggcttc 240
 ttccgccgga gccagcgtg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc 300
 15 atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgc tgcagaaatg cctggcgtg 360
 ggcatgtccc gagatgctgt caagttcggc cgcattgcca agaagcagag ggacagcctg 420
 catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc 480
 20 aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacaectt ggggctccca 540
 gacgggcagc tgcccctggg ctctcgcct gacctgcctg aggcttctgc ctgtcccct 600
 25 ggctcctga aagcctcagg ctctgggcc tcatattcca acaactggc caaggcaggg 660
 ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agcctgagc ggggcaaggc tgagggcaga 720
 gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag 780
 30 gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc 840
 agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg 900
 35 cagagcgtct gcaagtccta cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgagg 960
 cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg 1020
 gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtaagt ggtggagttc 1080
 40 gccaaaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa 1140
 gcaggagcaa tggaagtggg gctggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc 1200
 acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc 1260

45

50

55

60

65

ES 2 708 025 T3

5 gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag 1320
gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcggcc agggctccaa 1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc 1440
10 tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc 1500
ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggtc 1560
15 caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg 1620
gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca 1680
cctccctgga ccccgttcca ccctcacctt tttcctttcc catgaacctt ggaggggtgt 1740
20 cccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgctggctg ctttctgtca gcaggccggc 1800
ctggcagtg gacaatcggc agaggggtgg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct 1860
25 ttgacctgtc tcaattccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggct 1920
gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggct 1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa 2040
30 atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctcagagact 2100
ggcagtgaga gccagaag agcctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct 2160
ctgccttctc ccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctggggctc 2220
35 aacaaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg 2280
tgtgggacta gggtaaatg aaggccaaga gcctctcaga catagagtta aaactcaaac 2340
40 ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca 2400
tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac 2460
atgaacctga cacaatctct cttatccttg aggccacagc ttggaggagc ctagaggcct 2520
45 caggggaaag tccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac 2580
tgatcttggg tctgggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag 2640
aagacccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct 2700
50 ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttgtt gtggagaagg aagcagatgt 2760
gatcacatca ccccgctatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
55 ggccctgggc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca 2880
gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcctc tgagtaaaca taaaccccaa 3000
60 cttgtgcat tctttataaa atgattttaa aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

65 <210> 2
<211> 786
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 708 025 T3

5 Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu
35 40 45

10 Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile
50 55 60

15 Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu
65 70 75 80

20 Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val
85 90 95

25 Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn
100 105 110

30 Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val
115 120 125

35 Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu
130 135 140

40 Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu
145 150 155 160

45 Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
165 170 175

50 Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
180 185 190

55 Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
195 200 205

60 Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
210 215 220

65 Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
225 230 235 240

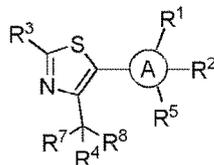
Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
245 250 255

Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
260 265 270

Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde

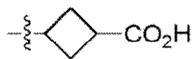
Ⓐ es fenil, piridil, pirimidil, pirazinil o piridazil;

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₄₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₄₎alquil, OCHF₂, Br, I o ciclopropil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R² es H, F, Cl, -CN, OC₍₁₋₄₎alquil, OCHF₂, OCF₃, ciclopropil o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropil está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, -CN y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil; en donde dichos naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil, quinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, cromanil, isocromanil y naftiridinil están opcionalmente sustituidos hasta tres veces con F, C₍₁₋₃₎alquil, o OC₍₁₋₃₎alquil; en el que cada sustituyente se selecciona independientemente; en donde dichos OC₍₁₋₃₎alquil y C₍₁₋₃₎alquil están opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; siempre que R² pueda no ser H si R¹ es H;

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazolil, imidazolil, pirrolil, o furanil; en donde dicho oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazolil, imidazolil, pirrolil, o furanil está opcionalmente sustituido con R⁶, y adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, CH₃ y CF₃;

R⁶ es



C₍₁₋₆₎alquil, C(O)NH₂, -CN, C₍₃₋₆₎cicloalquil, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)CO(C₍₁₋₆₎alquil), NHSO₂(C₍₁₋₆₎alquil), N(C₍₁₋₆₎alquil)SO₂(C₍₁₋₆₎alquil), O(C₍₁₋₆₎alquil), C(O)NH₂, CONH(C₍₁₋₆₎alquil), CON(C₍₁₋₆₎alquil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎alquil), SO₂NH(COC₍₁₋₆₎alquil), o SO₂N(C₍₁₋₆₎alquil)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil o C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido independientemente con hasta seis átomos de flúor, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX)_m-, o N(CH₃)₂;

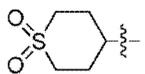
en donde m es 2, 3, 4 o 5;

X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R⁴ es C₍₃₋₈₎cicloalquil, C₍₃₋₈₎alquil, OC₍₁₋₈₎alquil, fenil, piridil, CH₂SO₂C₍₁₋₃₎alquil, NA¹A², CH₂O-C₍₃₋₈₎alquil, O-C₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazolil, imidazolil, pirrolol, o furanil, en donde dichos C₍₃₋₈₎alquil y O-C₍₃₋₈₎alquil están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ y -CN; y dichos C₍₃₋₈₎cicloalquil, OC₍₃₋₈₎cicloalquil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oxadiazolil, isoxadiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazolil, imidazolil, pirrolil y furanil están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, OH, OCHF₂, OCHF₂, OCF₃ y -CN;

A¹ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

A² es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil,



CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F o CH₂-CCH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil, y dicho C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃;

o A¹ y A² se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5 tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidilil y aziridinil; en donde piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidilil y aziridinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil, -CN, OH, CH₂OH, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_nO(CX₂)_n, o -(CX₂)_n- y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

10 donde n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

X es H, o F; en donde cada ocurrencia de X en una sola molécula se define independientemente;

R⁵ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴, NA³A⁴, o C₍₁₋₆₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, NA³A⁴ o ciclopropil, y hasta seis átomos de flúor;

15 A³ es H, o C₍₁₋₄₎alquil; en donde C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ o OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

20 A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil, C₍₃₋₆₎cicloalquil o C₍₃₋₆₎heterocicloalquil; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con ciclopropil, morfolinil, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde C₍₃₋₆₎cicloalquil y C₍₃₋₆₎heterocicloalquil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂ y hasta tres átomos de flúor;

25 o A³ y A⁴ pueden tomarse juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidilil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil y aziridinil, en donde dicho azetidilil, piperidinil, morfolinil, piperazinil pirrolidinil y talibiridinil, y el piradolidinil, e opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

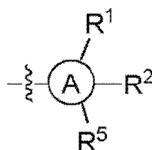
R⁷ es H,F, OH, OCH₃, CH₃, CHF₂, CH₂F o CF₃;

R⁸ es H, o F; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

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

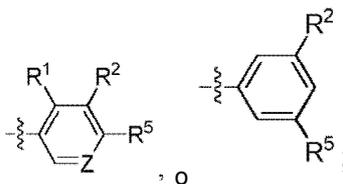
35



40

es

45



50

Z es N, o CH;

55

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₃₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil, OCHF₂, Br, I o ciclopropil; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

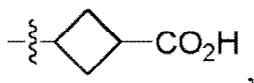
R² es H,F, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, ciclopropil o C₍₁₋₄₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropil está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, -CN y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil, en donde dicho naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil están opcionalmente sustituidos con F, CHF₂, CH₂F, CF₃ o CH₃; siempre que R² pueda no ser H si R¹ es H;

60

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirilazil pirrolil; en donde oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazolil, imidazolil o pirrolil está opcionalmente sustituido con R⁶;

65

R⁶ es



5

$C_{(1-4)}$ alquil, $C(O)NH_2$, o $-CN$; en donde dicho $C_{(1-4)}$ alquil está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, CO_2H , OH o $-CN$;

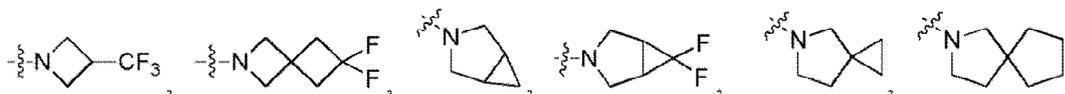
R^4 es $C_{(3-6)}$ cicloalquil, isopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$ alquil, fluorofenil, difluorofenil, piridil, $CH_2SO_2CH_3$, o NA^1A^2 , en donde dicho $C_{(3-6)}$ cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH_3 , dos grupos flúor o dos grupos metil;

A^1 es H , o $C_{(1-3)}$ alquil; en donde dicho $C_{(1-3)}$ alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$ o OCF_3 ;

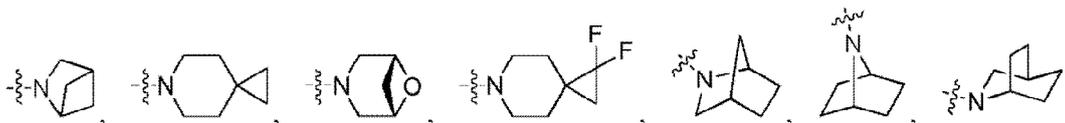
A^2 es $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(0-2)}$ alquil- $C_{(3-6)}$ cicloalquil, $CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$, o CH_2-CCH ; en donde dicho $C_{(1-4)}$ alquil y dicho $C_{(0-2)}$ alquil- $C_{(3-6)}$ cicloalquil están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$ o OCF_3 ;

o A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

20



25



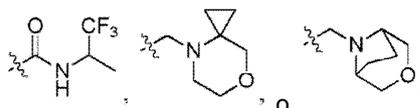
30

tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil; en donde dicho piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil están opcionalmente sustituidos con CF_3 , CH_2F , CH_2CH_2F , $C_{(1-2)}$ alquil, $-CN$, OH , CH_2OH , F , Cl , OCH_3 , $OCHF_2$ o OCF_3 , y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH_3 y F ;

35

R^5 es $SO_2NA^3A^4$, $C_{(1-6)}$ alquil,

40



en donde dicho $C_{(1-6)}$ alquil está opcionalmente sustituido con OH , Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 o NA^3A^4 ; y hasta seis átomos de flúor;

A^4 es $C_{(1-6)}$ alquil, $C_{(3-6)}$ cicloalquil, oxetanil o tetrahidrofuranil; en donde dicho $C_{(1-6)}$ alquil está opcionalmente sustituido con ciclopropil, morfolinil, OH , OCH_3 o $C(O)NH_2$, y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dicho $C_{(3-6)}$ cicloalquil, oxetanil y tetrahidrofuranil están opcionalmente sustituidos con CF_3 , CH_3 , $-CN$, o $C(O)NH_2$;

50

o A^3 y A^4 se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidil, piperidinil, morfolinil, piperazinil y pirrolidinil en donde dicho azetidil, piperidinil, morfolinil y piperazinil están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF_3 , OH y CH_3 ; y además opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

55

R^7 es H, F, OH u OCH_3 ;

R^8 es H ;

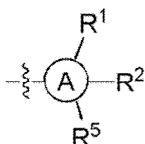
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

65

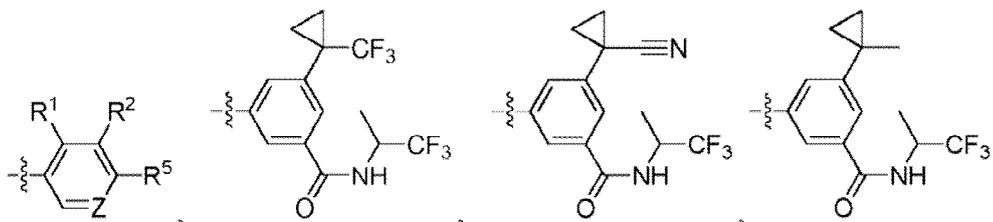
5



10 es

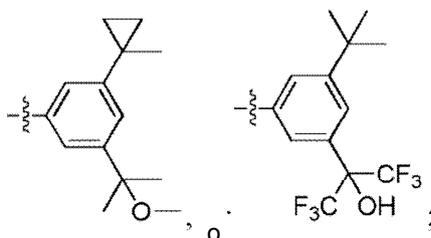
15

20



25

30



35

R¹ es H, Cl, OCF₃, C₍₁₋₃₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil, OCHF₂ o ciclopropil, en donde dicho C₍₁₋₂₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;
R² es CHF₂, CF₃, H,F, Cl, -CN,

40



45

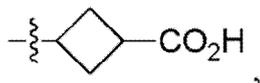
o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil, en donde dicho naffenilenil, isoquinolinil, tetrahidronaftalenil y quinolinil están opcionalmente sustituidos con F, CHF₂, CH₂F, CF₃ o CH₃; siempre que R² pueda no ser H si R¹ es H;

50

R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil o pirilazil; en donde dicho oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil o pirazil está opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ es

55



C₍₁₋₂₎alquil, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, C₍₀₋₁₎alquilC(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂CN, C(O)NH₂, o -CN; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

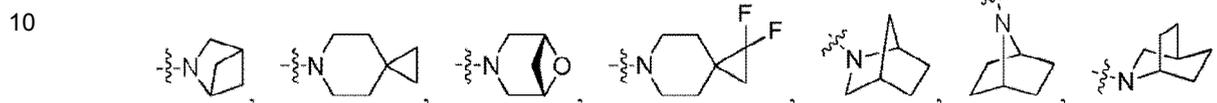
R⁴ es C₍₃₋₆₎cicloalquil, isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OC₍₁₋₄₎alquil, fluorofenil, difluorofenil, piridil, CH₂SO₂CH₃, o NA¹A², en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH₃, dos grupos flúor o dos grupos metil;

A¹ es H, o C₍₁₋₃₎alquil; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

A² es C₍₁₋₄₎alquil, C₍₀₋₂₎alquil-C₍₃₋₆₎cicloalquil, CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH o CH₂CH₂-CN; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquil y dicho cicloalquil C (0-2)-C₍₃₋₆₎están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

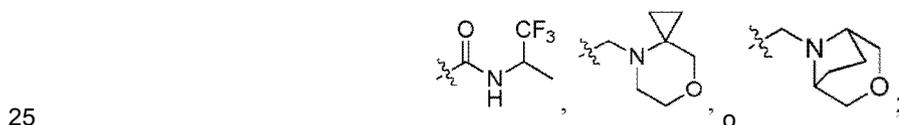
o A¹ y A² se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste

en:



15 tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil; en donde dichos piperidinil, pirrolidinil, piperazinil y morfolinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil, -CN, OH, CH₂OH, o F, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

20 R⁵ es SO₂NA³A⁴, C₍₁₋₆₎alquil,



en donde dicho C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con OH, OCH₃ o NA³A⁴, y hasta seis átomos de flúor;

30 A³ es H, o C₍₁₋₄₎alquil;

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil, ciclopropil, ciclobutil, oxetanil o tetrahidrofuranil; en donde C₍₁₋₆₎alquil está opcionalmente sustituido con ciclopropil, morfolinil, OH, OCH₃ o C(O)NH₂, y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dichos ciclopropil, ciclobutil, oxetanil y tetrahidrofuranil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN o C(O)NH₂;

35 o A³ y A⁴ se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil y pirrolidinil en donde dicho azetidinil, piperidinil, morfolinil y piperazinil están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH y CH₃; y además opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

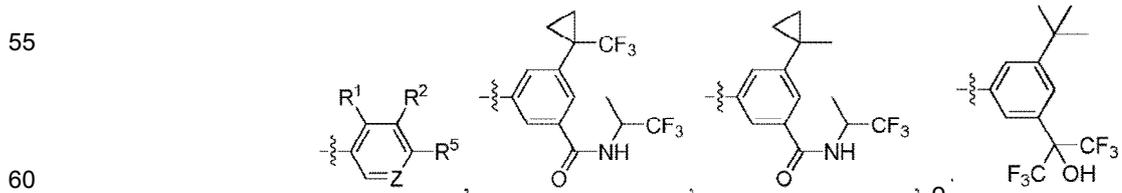
40 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:



50

es

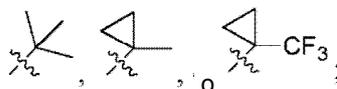


60

R¹ es H, Cl, OCF₃, CF₃, CHF₂, C₍₁₋₃₎alquil, -CN, F, OC₍₁₋₃₎alquil, o OCHF₂;
R² es CHF₂, CF₃, H, F, Cl,

65

5

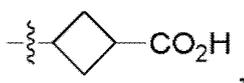


10

o R¹ y R² pueden tomarse juntos con su anillo A adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil, isoquinolinil y tetrahidronaftalenil; siempre que R² pueda no ser H si R¹ es H; R³ es oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, o pirimidil, en donde se encuentra el oxadiazolil, tiazolil tiadiazolil, isoxadiazolil, isoxazolil, fenil, oxazolil, triazolil, piridil o pirimidil está opcionalmente sustituido con

R₆;
R⁶ es

15



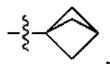
20

CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, C₍₀₋₁₎alquilC(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂CN, o C(O)NH₂;
R⁴ es C₍₃₋₆₎cicloalquil, isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, fluorofenil, difluorofenil o NA¹A², en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH₃, dos grupos flúor o dos grupos metil;

25

A¹ es H, C₍₁₋₃₎alquil, o CH₂CH₂F;
A² es C (2-4)alquil, CH₂-ciclopentil, CH₂CH₂-ciclopropil, C (3-4)cicloalquil,

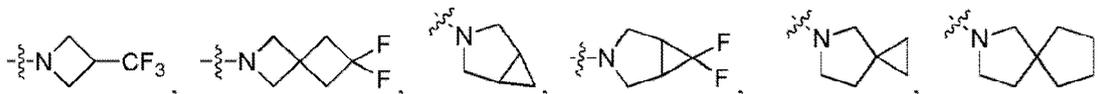
30



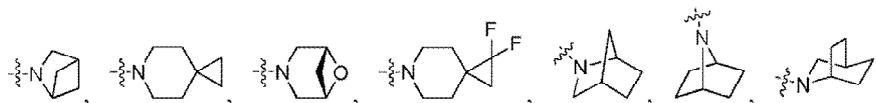
35

CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH o CH₂CH₂-CN; en donde dicho C₍₃₋₄₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor y dicho C₍₂₋₄₎alquil está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; o A¹ y A² se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

40



45

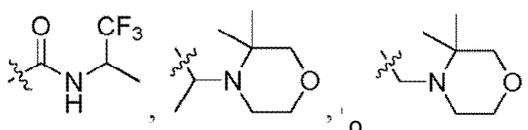


50

tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil y morfolinil; en donde dicho piperidinil y pirrolidinil están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂F, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquil, -CN, OH o CH₂OH, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

R⁵ es SO₂NA³A⁴, C(CF₃)₂OH,

55

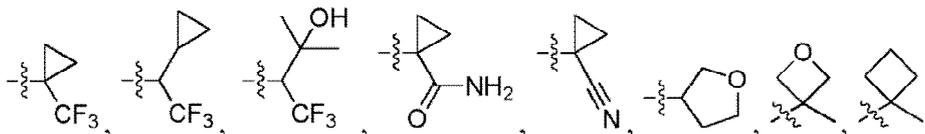


60

A³ es H, CH₃CH₂ o C(CH₃)₃;
A⁴ es C₍₁₋₆₎alquil,

65

5



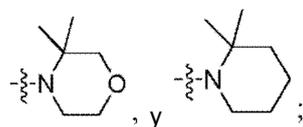
10



15

$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$ -morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$, o $CH_2C(CH_3)_2OH$; en donde dicho $C_{(1-6)}$ alquil está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; o A^3 y A^4 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adjunto para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

20



25

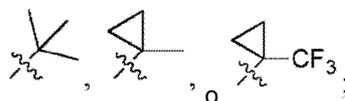
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que:

R^1 es H, Cl, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 o F;
 R^2 es CHF_2 , CF_3 , H, F, Cl,

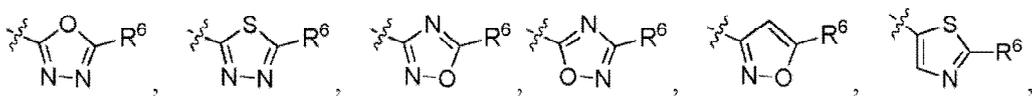
35



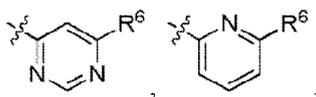
40

o R^1 y R^2 pueden tomarse juntos con su anillo A adjunto para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenil e isoquinolinil; siempre que R^2 pueda no ser H si R^1 es H;
 R^3 es

45



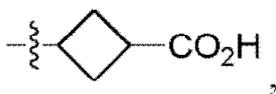
50



55

o fenil, en donde fenil está opcionalmente sustituido con R^6 ;
 R^6 es

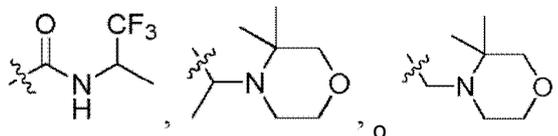
60



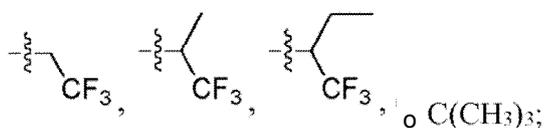
65

CH_3 , $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, o $C(CH_3)_2OH$;

R⁴ es C₍₄₋₆₎cicloalquil, isopropil, C(CH₃)₂OCH₃, OCH(CH₃)₂, difluoropiperidinil, fluoropiperidinil, fluorofenil o NA¹A², en donde dicho C₍₄₋₆₎cicloalquil está opcionalmente sustituido con OCH₃, dos grupos fluoro o dos grupos metil; y en donde A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo pirrolidinil, en donde dicho anillo pirrolidinil está opcionalmente sustituido con CH₃, CH₂F, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F; R⁵ es SO₂NA³A⁴, C(CF₃)₂OH,

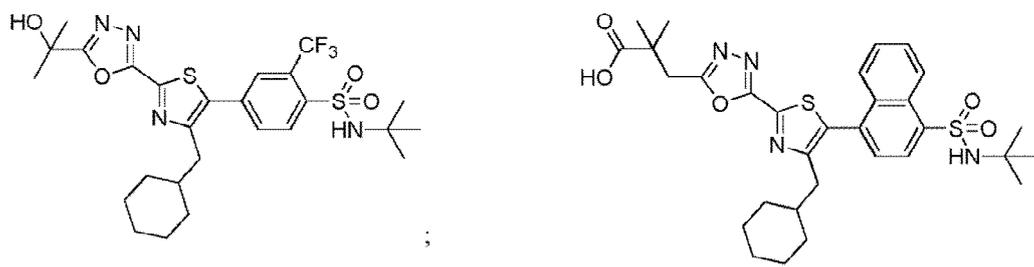


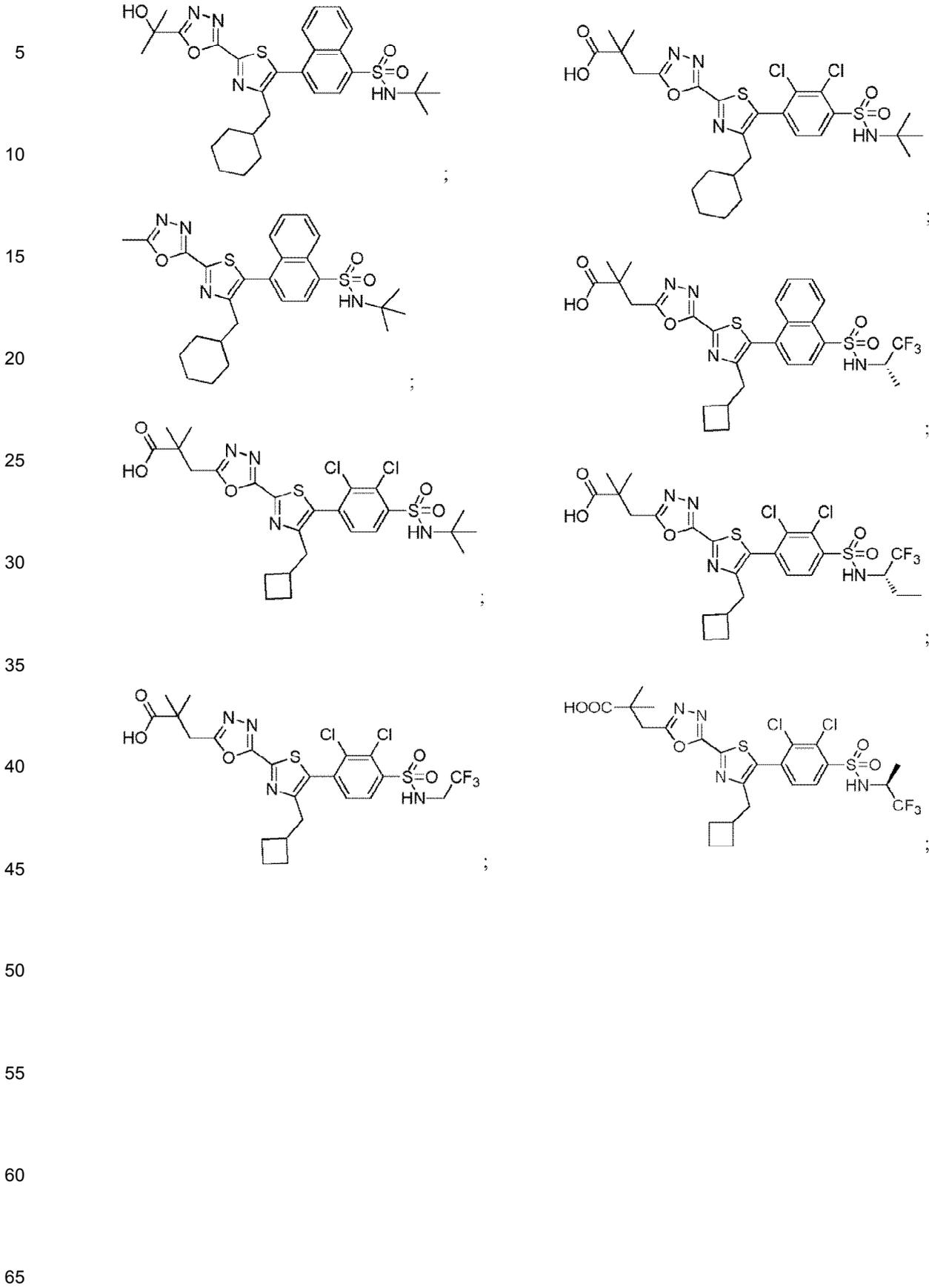
A³ es H;
A⁴ es



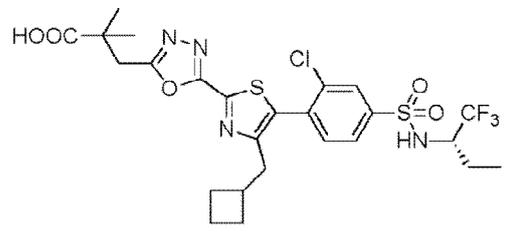
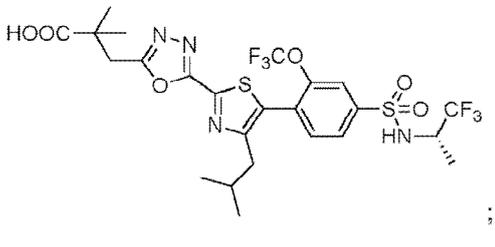
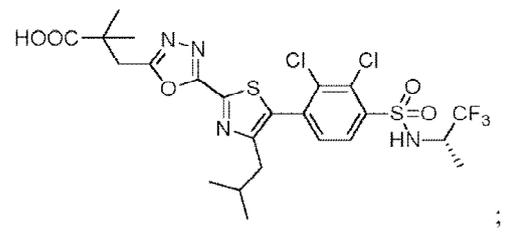
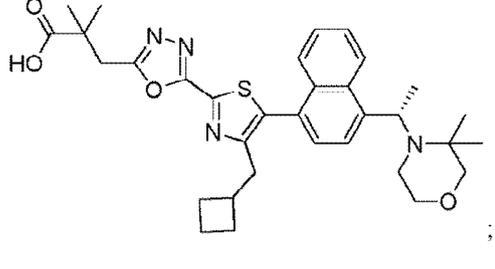
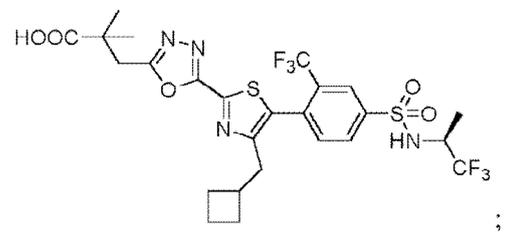
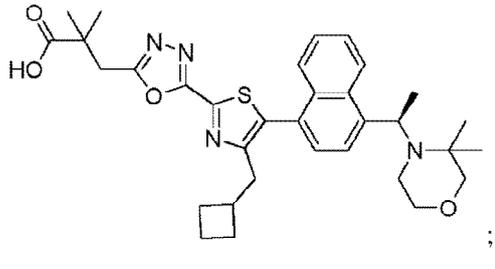
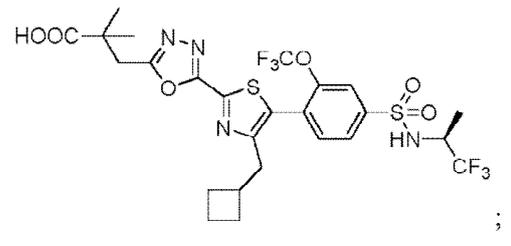
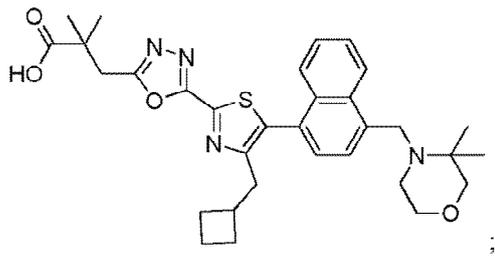
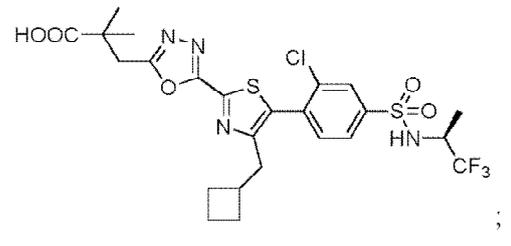
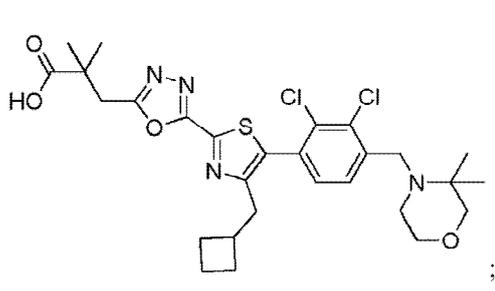
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en:

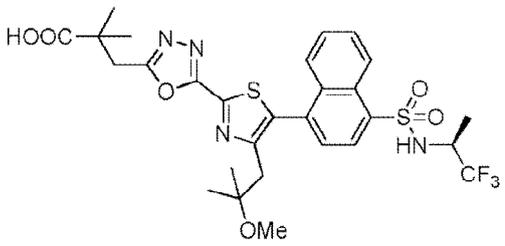
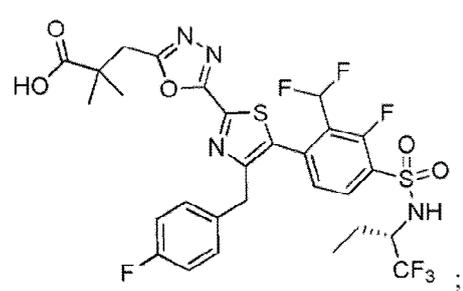
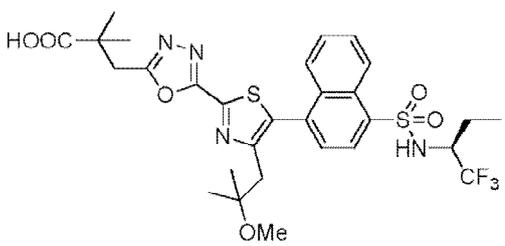
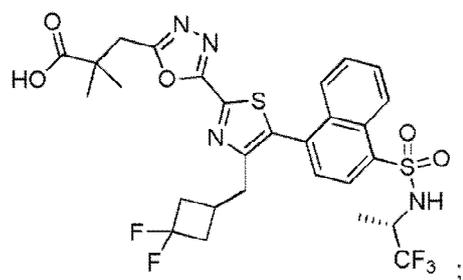
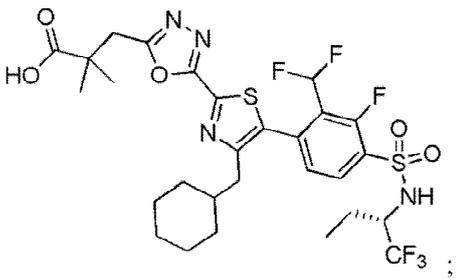
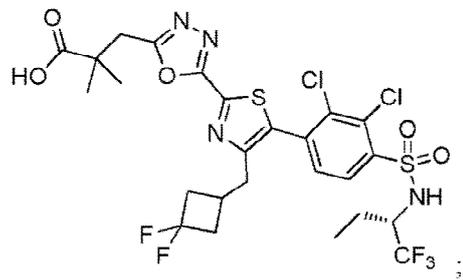
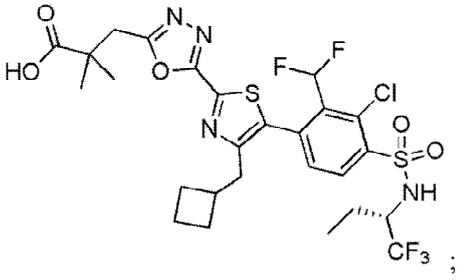


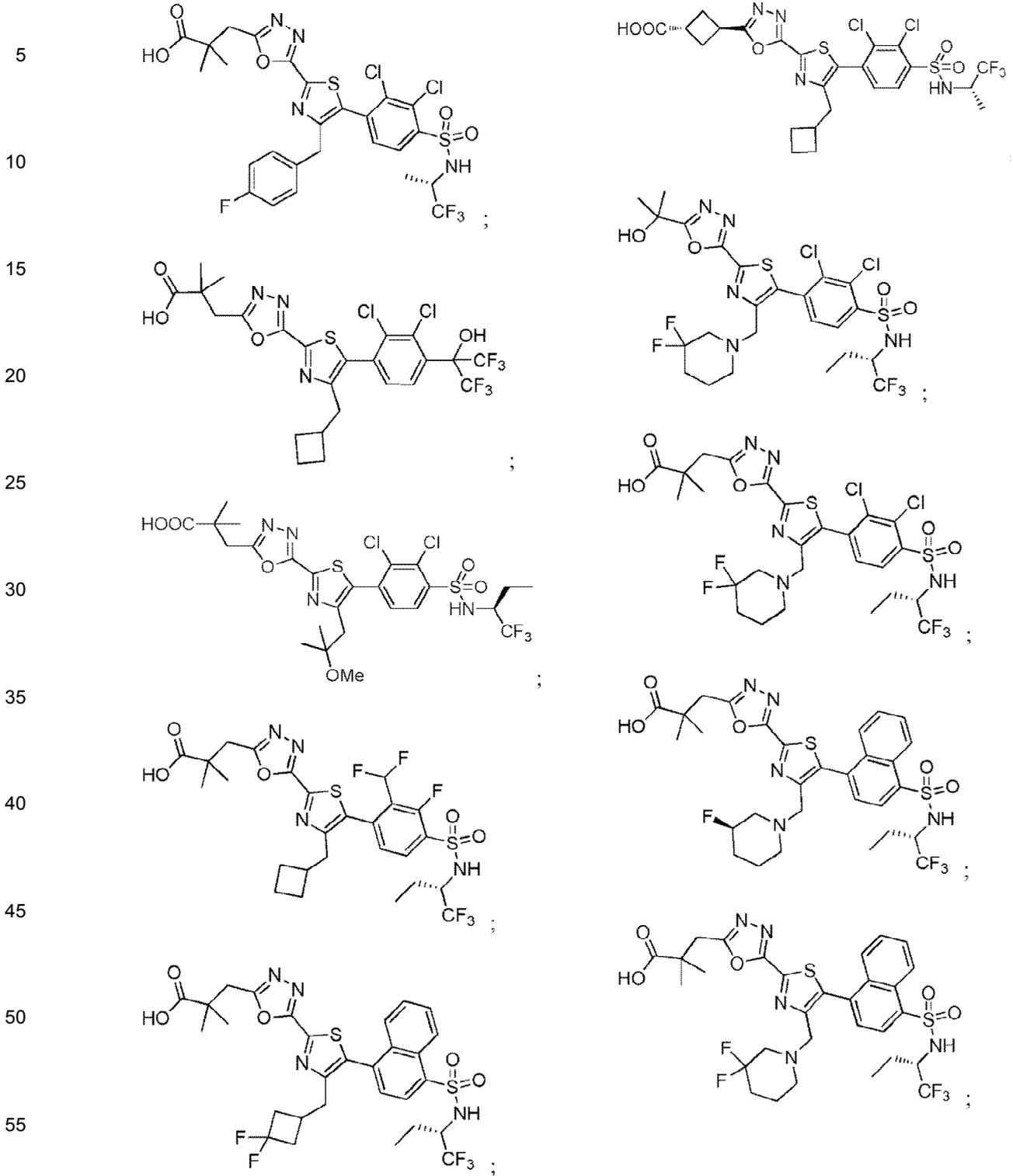


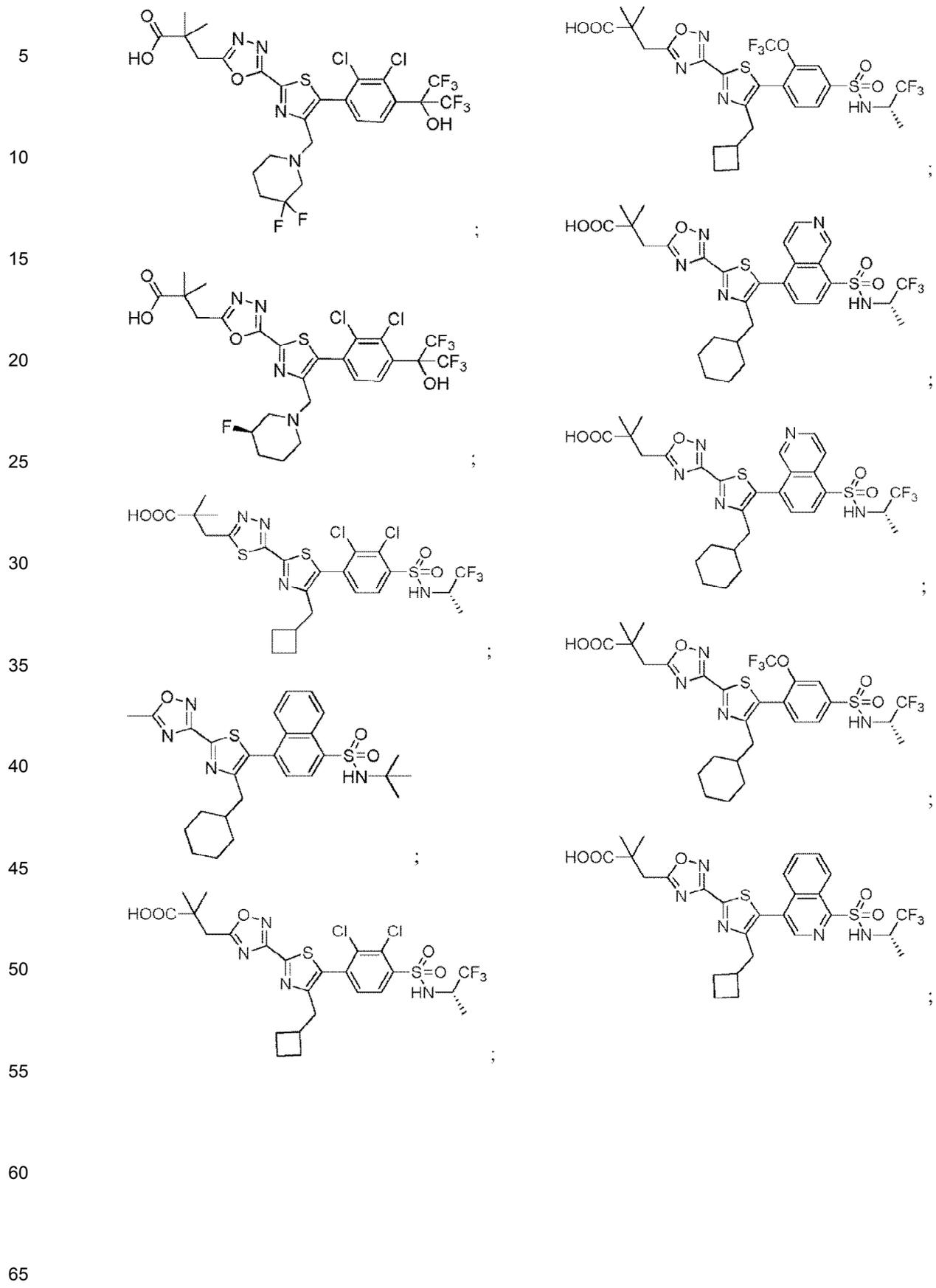
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

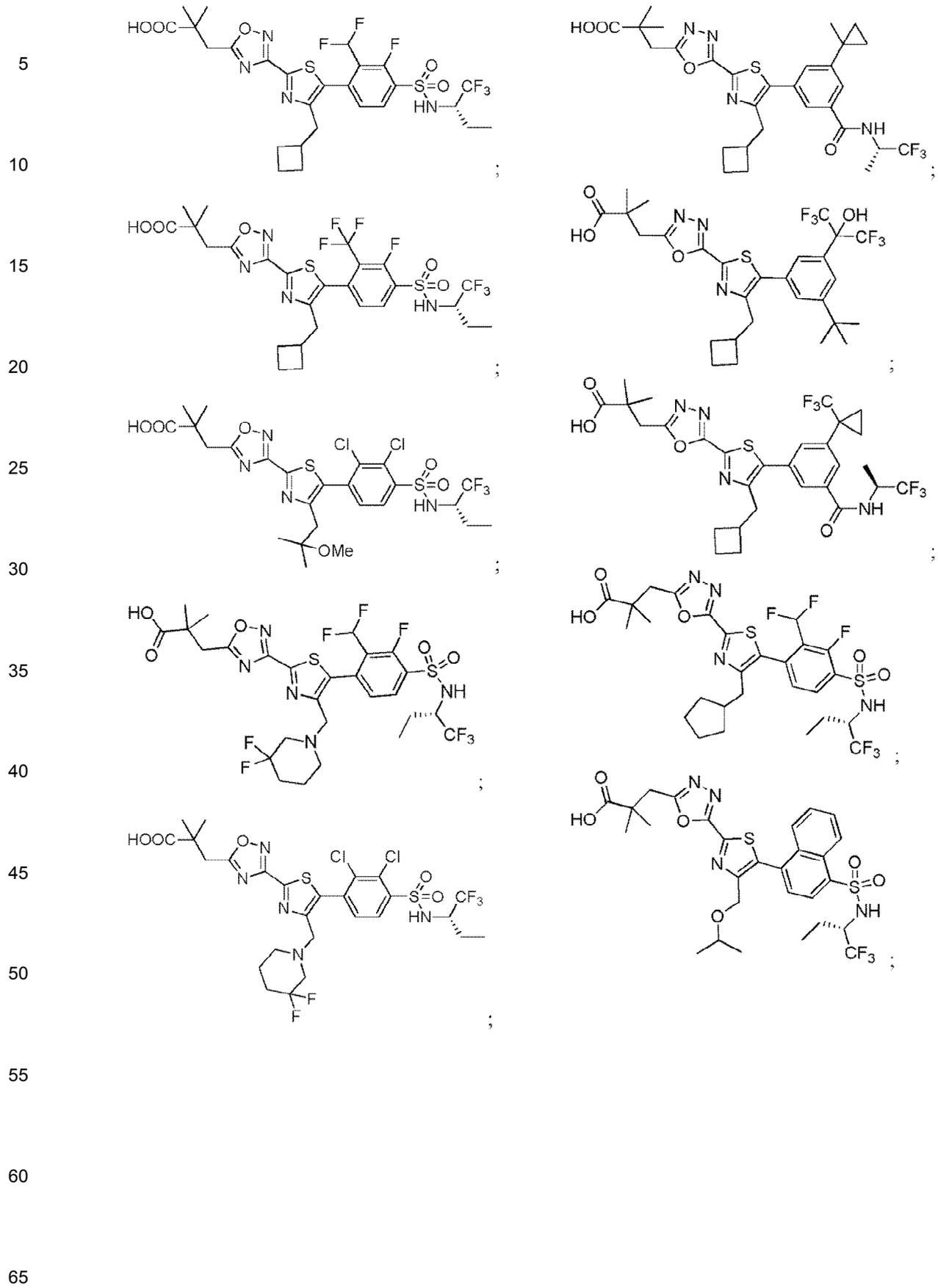


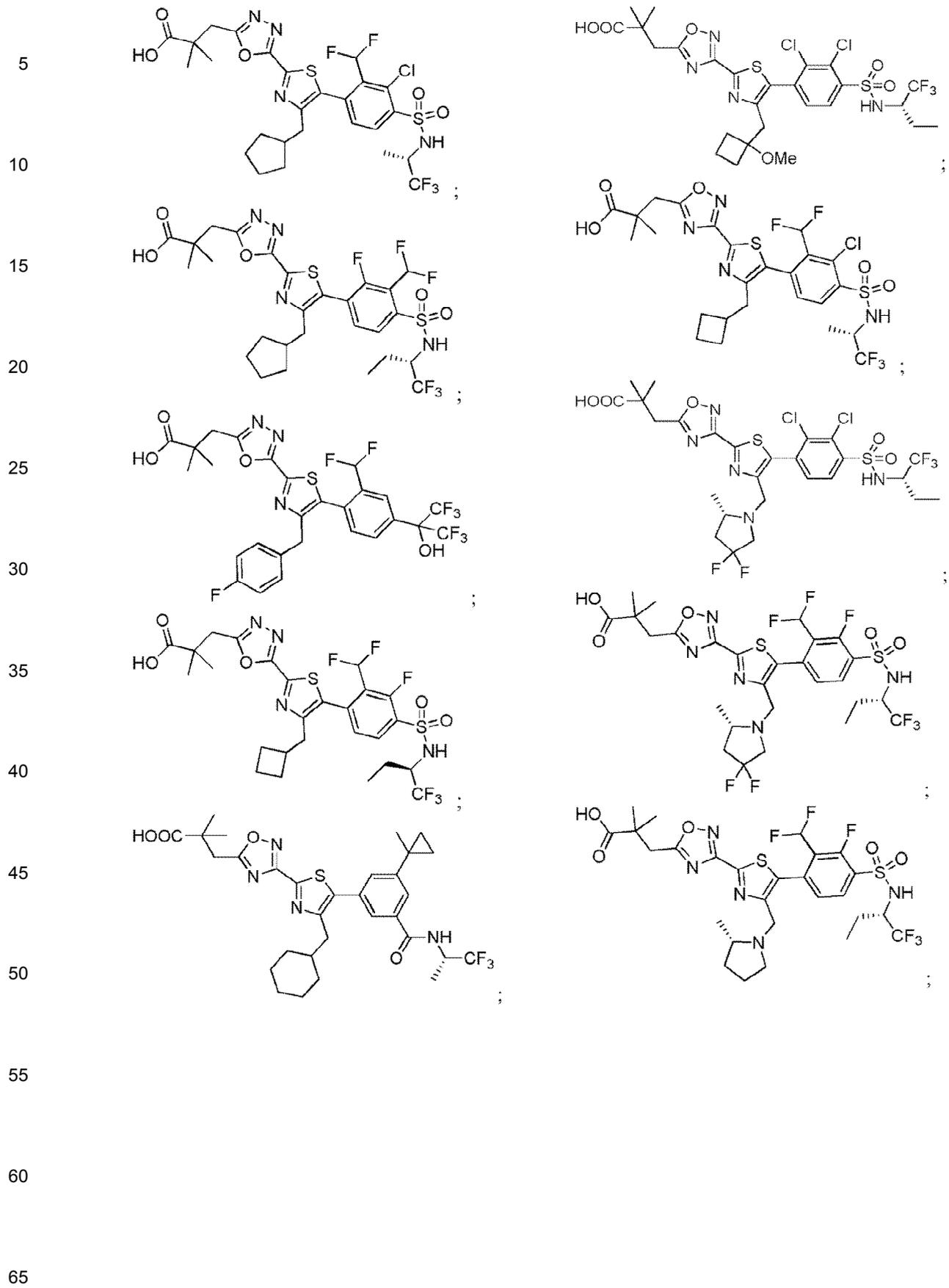
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

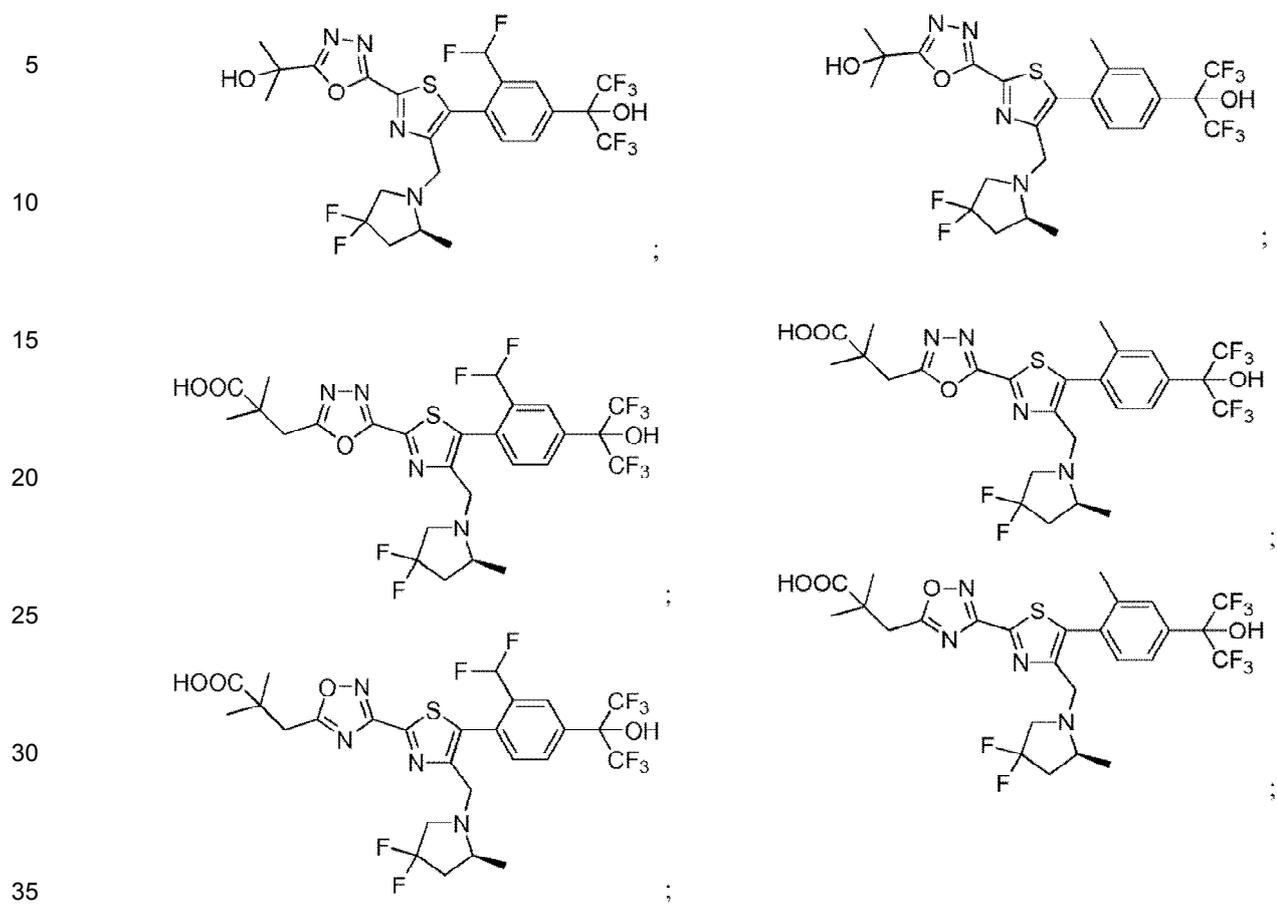












y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 **8.** Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 **9.** Una composición farmacéutica hecha al mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Se debe realizar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 **11.** Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por RORyt, un trastorno o enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

55 **12.** Una aglutina para la reivindicación 11, en la cual la enfermedad se seleccionó de un grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, casos de pulpa en los que se encuentran los productos de la aduana de la enfermedad de Crohn, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.

13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es psoriasis.

60 **14.** Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es artritis reumatoide.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es colitis ulcerosa.

65 **16.** Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es la enfermedad de

Crohn.

17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es esclerosis múltiple.

5 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es asma neutrófila.

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es asma resistente a los esteroides.

10 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es artritis psoriásica.

21. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es espondilitis anquilosante.

15 22. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es lupus eritematoso sistémico.

23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico.

20 24. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se
25 selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y psoriasis.

30

35

40

45

50

55

60

65