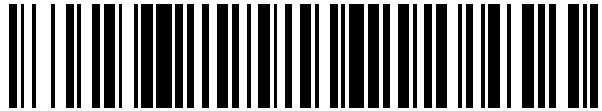


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 556**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/US2015/058193**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069974**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15802227 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3212643**

54 Título: **Alcoholes trifluorometílicos como moduladores de ROR γ t**

30 Prioridad:

30.10.2014 US 201462072563 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 724 556 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).

DESCRIPCION

Alcoholes trifluorometílicos como moduladores de ROR γ t.

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención está dirigida a compuestos de tiazol sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR γ t, composiciones farmacéuticas y métodos para el uso de los mismos. Más particularmente, los moduladores de ROR γ t son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por ROR γ t.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El receptor nuclear relacionado con el ácido retinoico gamma t (ROR γ t) es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmunológico, y un factor de transcripción clave que hace funcionar la diferenciación de las células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4⁺, que expresan CCR6 en su superficie para mediar su migración a sitios de inflamación, y dependen de la estimulación 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 estimulan las células de los tejidos para producir un panel de quimiocinas, citoquinas y metaloproteasas inflamatorias, y promueve el reclutamiento de granulocitos (Kolls, J. K. 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, incluyendo 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 γ t son sanos y se reproducen normalmente, pero han demostrado una diferenciación de células Th17 alterada *in vitro*, una población de células Th17 reducida significativamente *in vivo* y una susceptibilidad reducida a EAE (Ivanov, I. I., B. S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.). Los ratones deficientes para IL-23, una citoquina requerida para la supervivencia de las células Th17, no producen células Th17 y son resistentes a EAE, CIA y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Cua, D. J., 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.). Consistente con estos descubrimientos, un anticuerpo monoclonal específico 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).

45 En humanos, una serie de observaciones apoyan el papel de la vía IL-23/Th17 en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. La IL-17, la citoquina clave 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). "Genemicroarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). Además, los estudios genéticos humanos han mostrado asociación de polimorfismos en los genes para los receptores de la superficie celular Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a la EII, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR) 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. and A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Nat Genet* 42(6): 515-9).

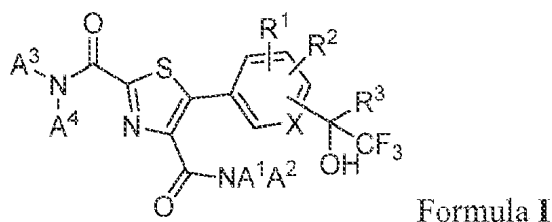
60 Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto IL-12 como IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más) con psoriasis en placa de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, también están en desarrollo clínico para la psoriasis anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a IL-23, para inhibir más selectivamente el subconjunto Th17, Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" *Nat Biotech* 29, 563-566), implicando aún más el importante papel de la vía Th17 activada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de

estudios clínicos de fase II recientes apoyan firmemente esta hipótesis, ya que tanto el receptor anti-IL-17 como los anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 demostraron altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, K. A., "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 ixekizumab in chronic plaque psoriasis." N Engl J Med 366(13): 1190-9.). Los anticuerpos anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en los primeros ensayos en AR y uveítis ((Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., 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).

Toda la evidencia anterior apoya 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 mediadas por el sistema inmunológico.

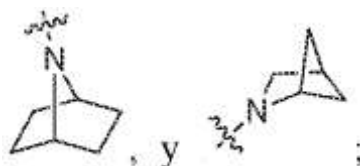
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende un compuesto de Fórmula I.

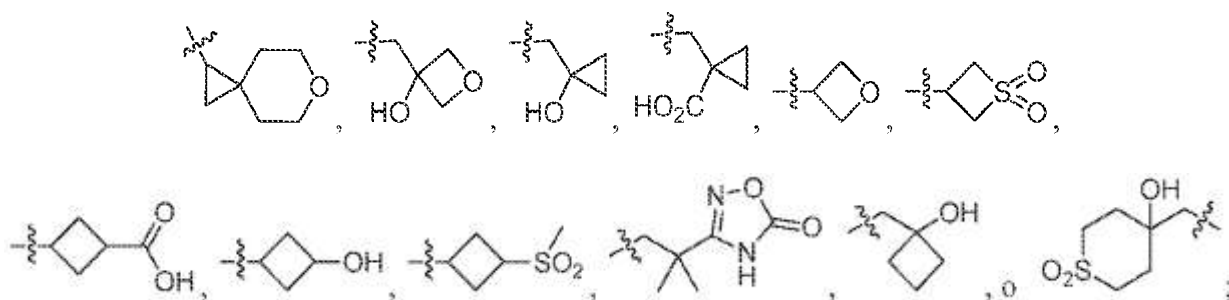


en donde

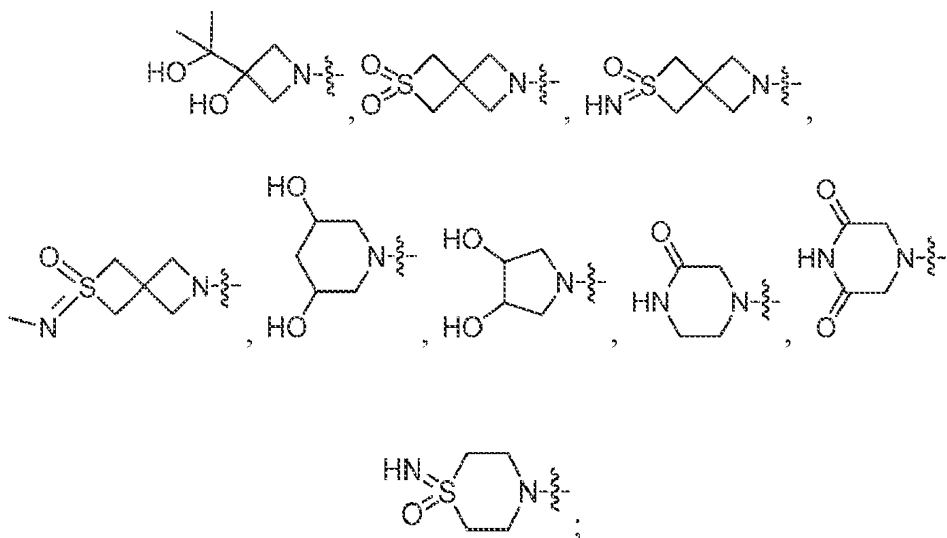
X es CH, CR¹ o N;
 A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;
 A² es ciclobutilo, o alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;
 o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de azetidinio, piperidinilo, pirrolidinilo,



en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, CF₃, CH₃, -CN y CH₂OH;
 R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F, CH₃ o -CN;
 R² es H, F o Cl;
 o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;
 R³ es CF₃, o CH₂CH₃;
 A³ es H
 A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,



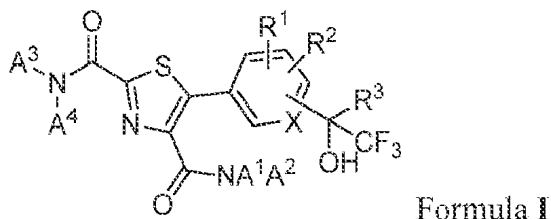
en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de COOH, CONH₂, -CN y OH;
o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para hacer un anillo seleccionado del grupo que consiste de



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

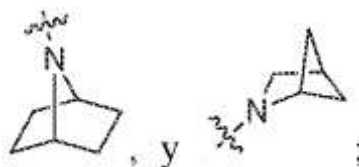
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende un compuesto de Fórmula I.



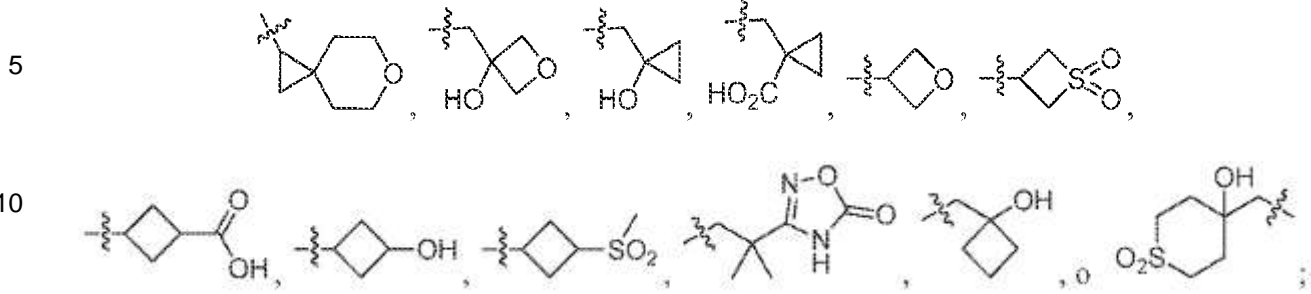
en donde

X es CH, CR¹ o N;
A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;
A² es ciclobutilo, o alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;
o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de azetidino, piperidino, pirrolidino,

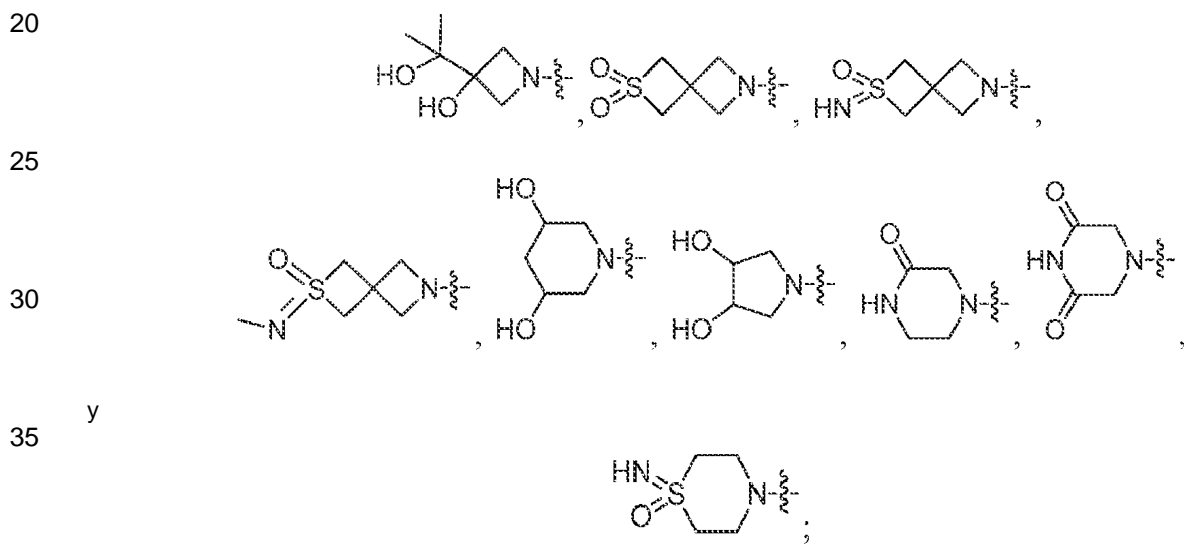


en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, CF₃, CH₃, -CN y CH₂OH;
R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F, CH₃ o -CN;
R² es H, F o Cl;
o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;
R³ es CF₃, o CH₂CH₃;
A³ es H

A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,



15 en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de COOH, CONH₂, -CN y OH;
o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para hacer un anillo seleccionado del grupo que consiste de



40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

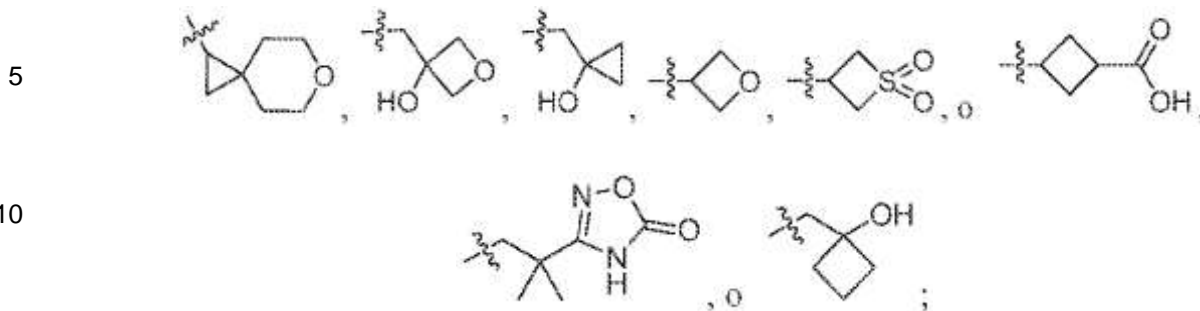
En otra realización de la invención:

45 X es CH, CR₁ o N;
A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;
A² es ciclobutilo, o alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;
50 o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de azetidino, piperidino, pirrolidino,

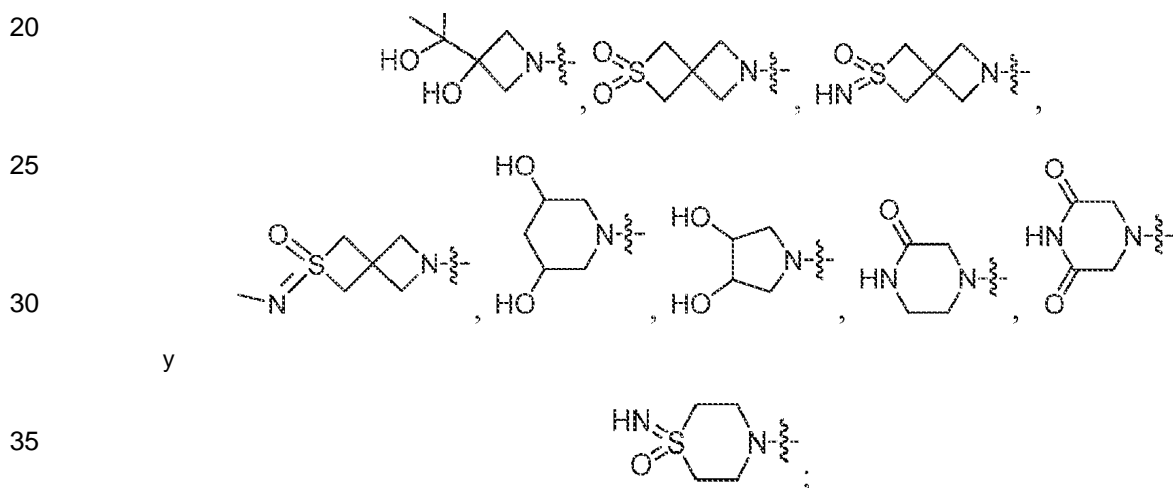


60 en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, CF₃, CH₃, -CN y CH₂OH;
R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F o CH₃;
R² es H, F o Cl;
o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;
R³ es CF₃, o CH₂CH₃;
65 A³ es H

A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,

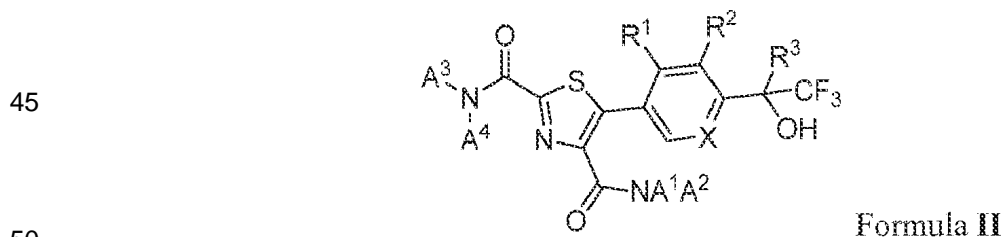


15 en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de CONH₂, -CN y OH; o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para hacer un anillo seleccionado del grupo que consiste de



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula II :



en donde

55 X es CH, CR¹ o N;
A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;
A² es ciclobutilo, o alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;
o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de azetidino, piperidino, pirrolidino,



en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, CF₃, CH₃, -CN y CH₂OH;

R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F o CH₃;

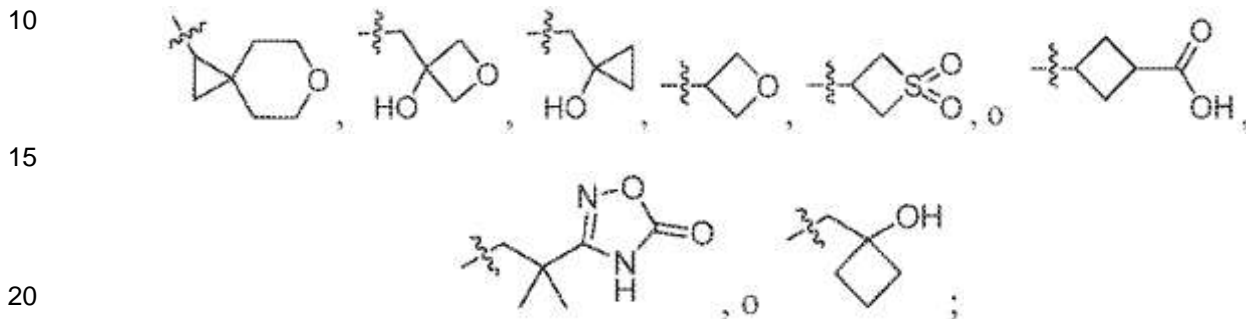
R² es H, F o Cl;

5 o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;

R³ es CF₃, o CH₂CH₃;

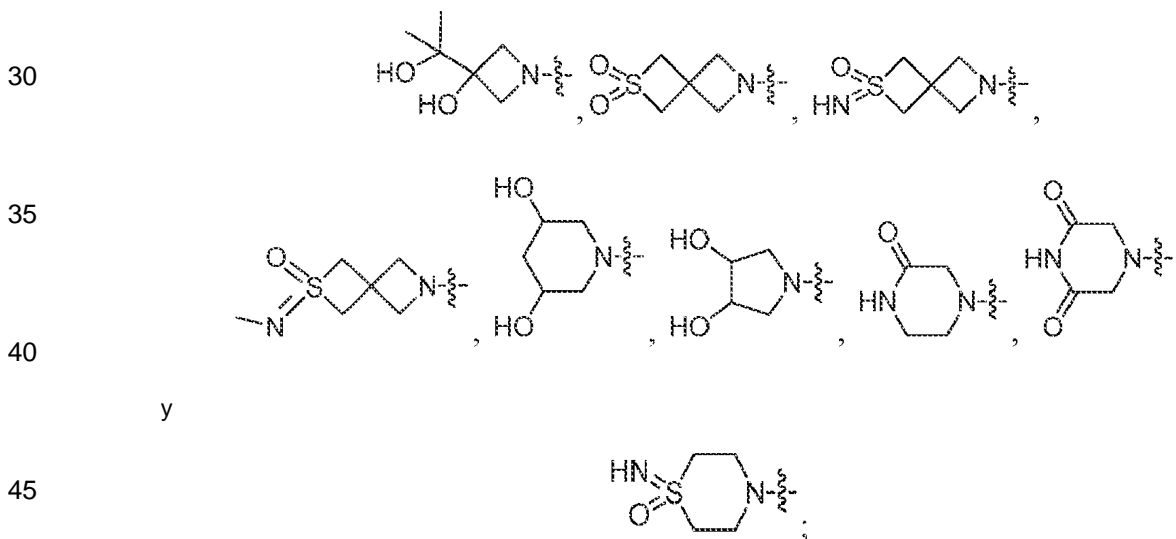
A³ es H

A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,



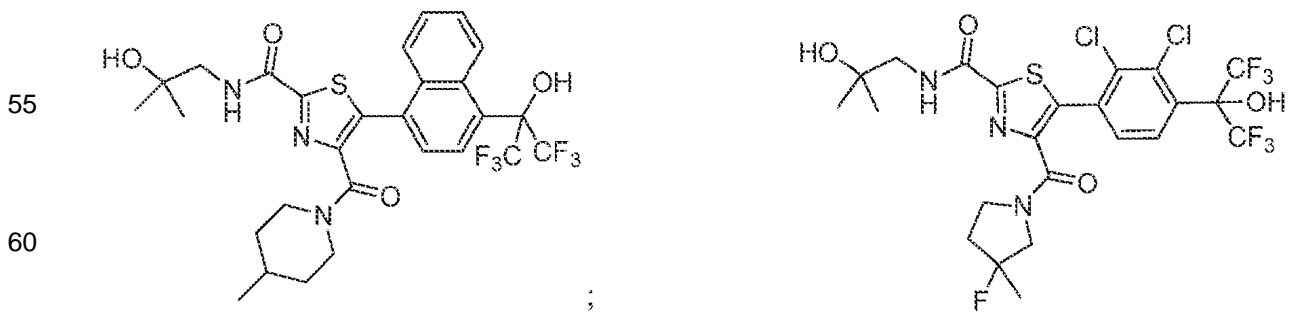
en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de CONH₂, -CN y OH;

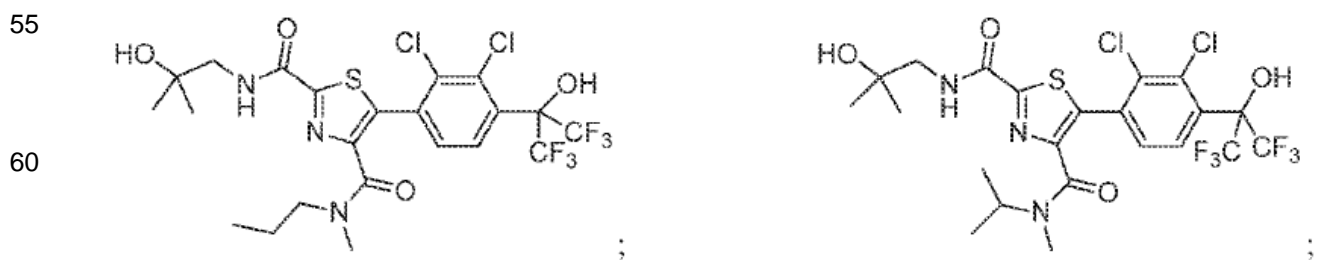
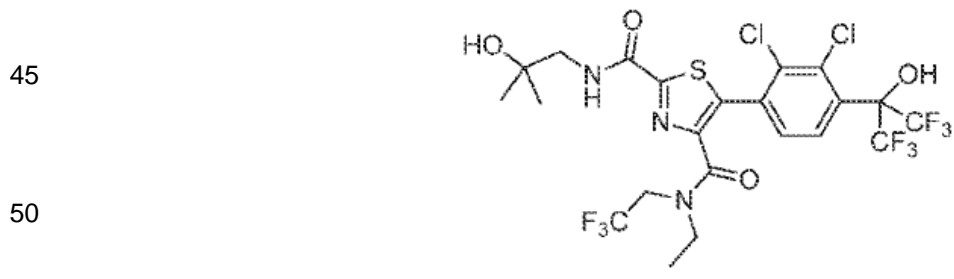
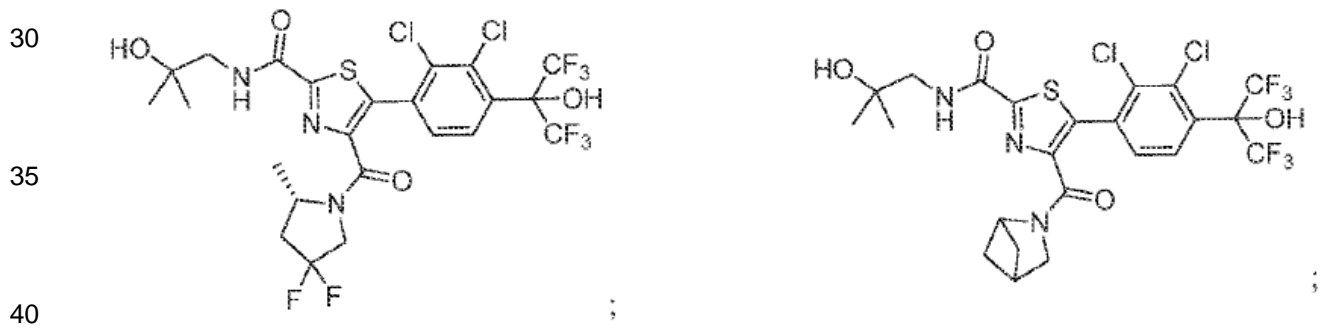
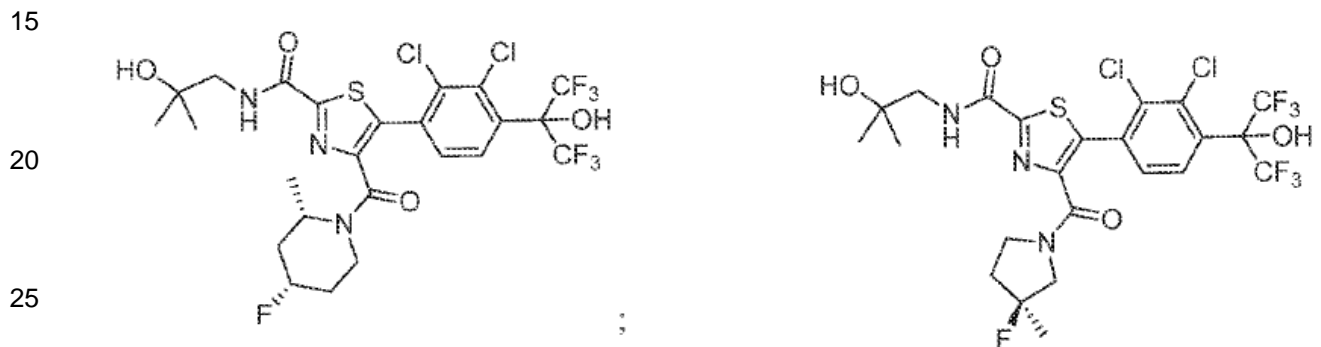
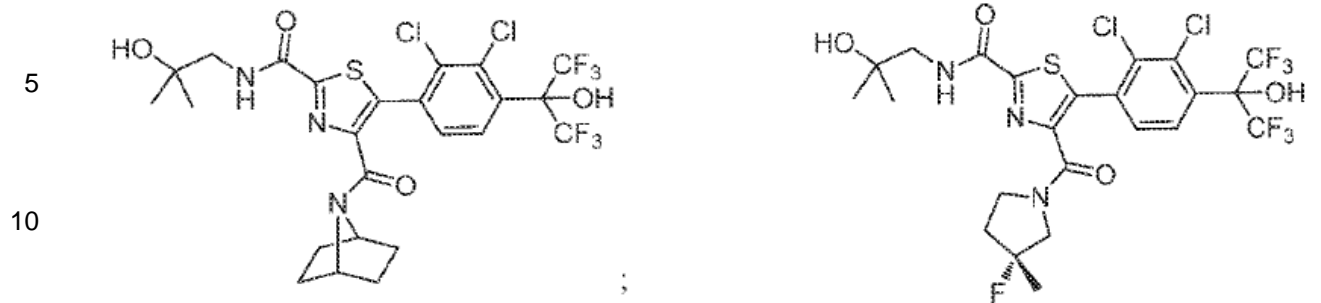
25 o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para hacer un anillo seleccionado del grupo que consiste de

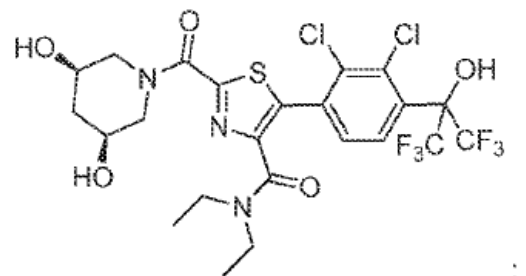
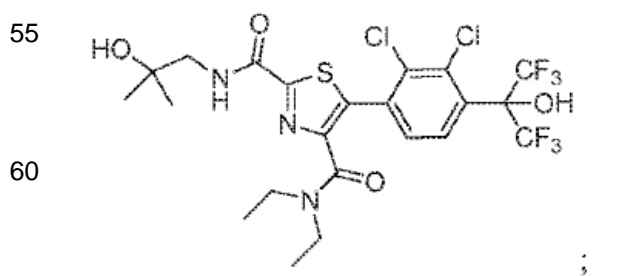
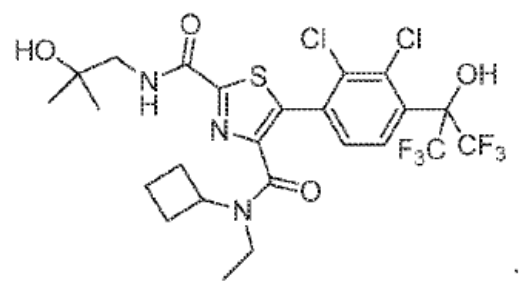
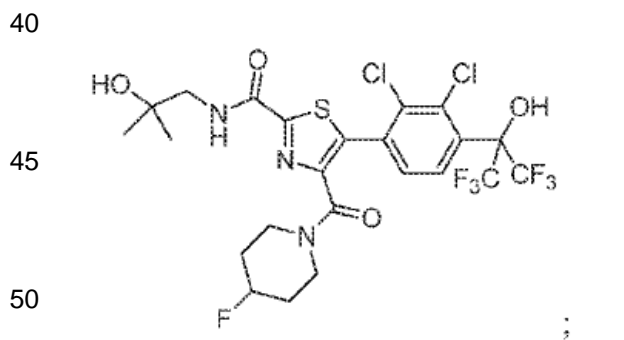
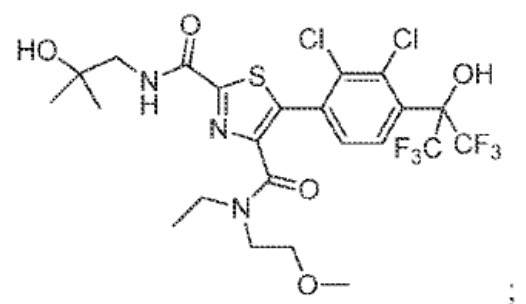
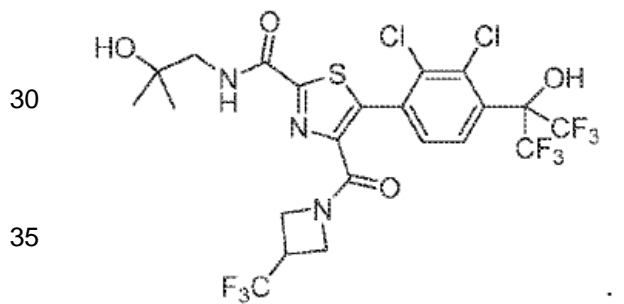
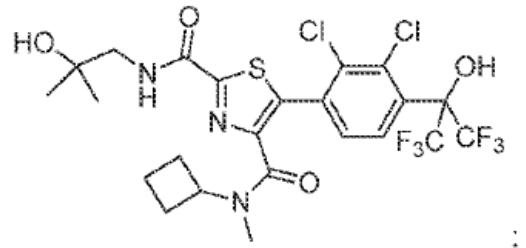
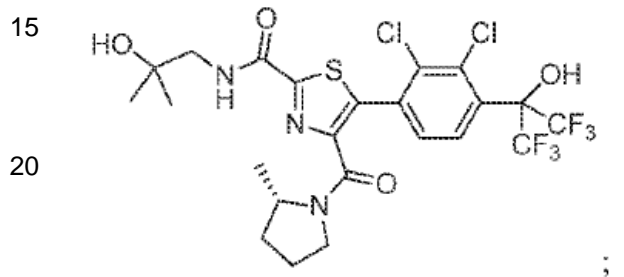
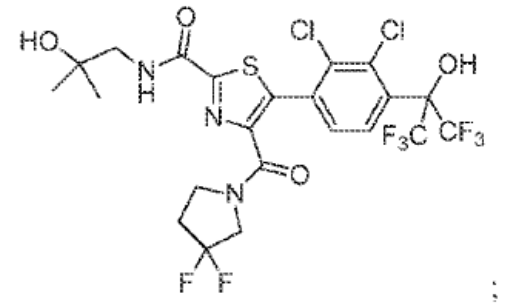
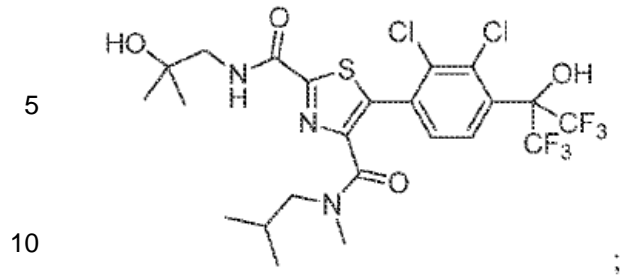


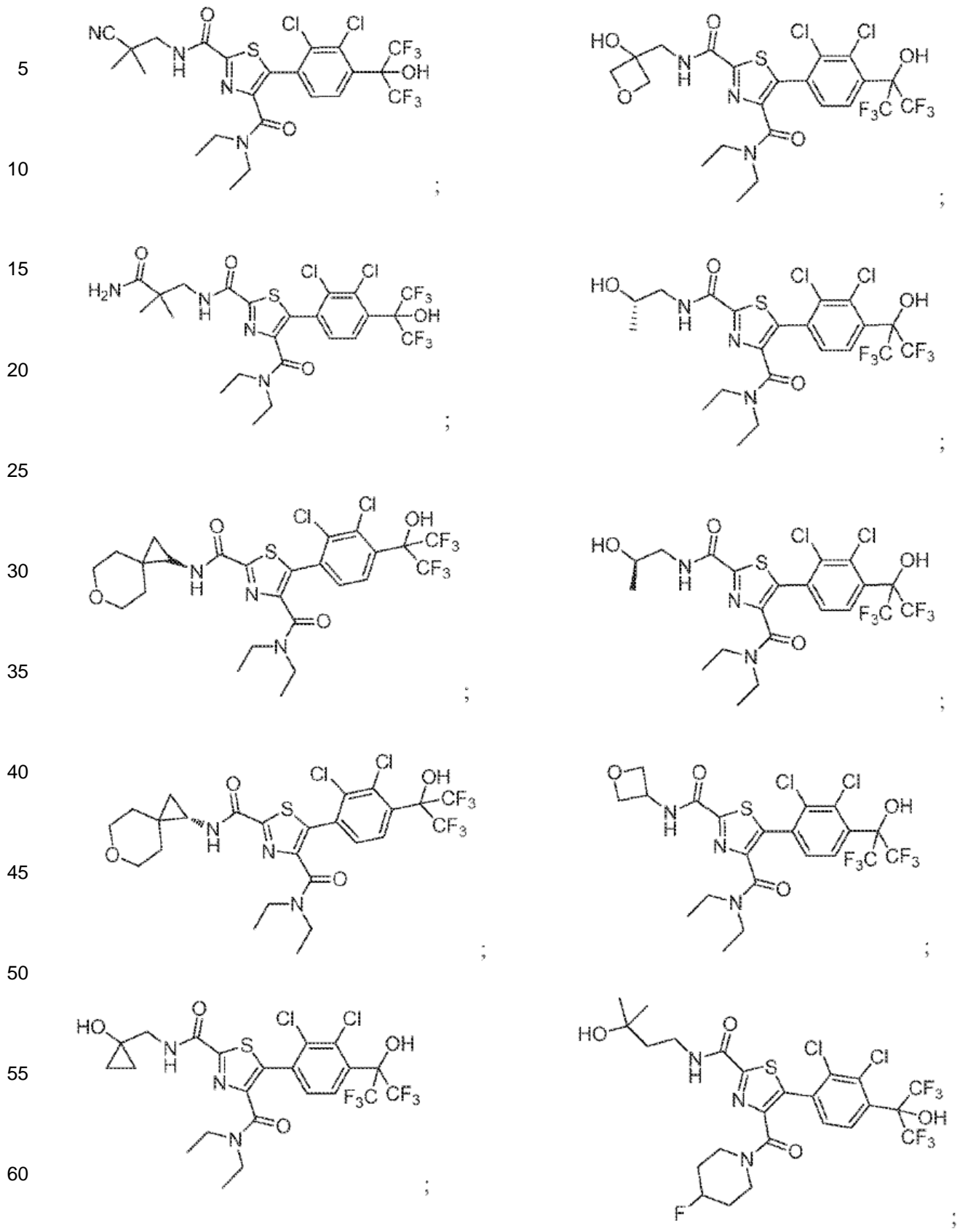
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

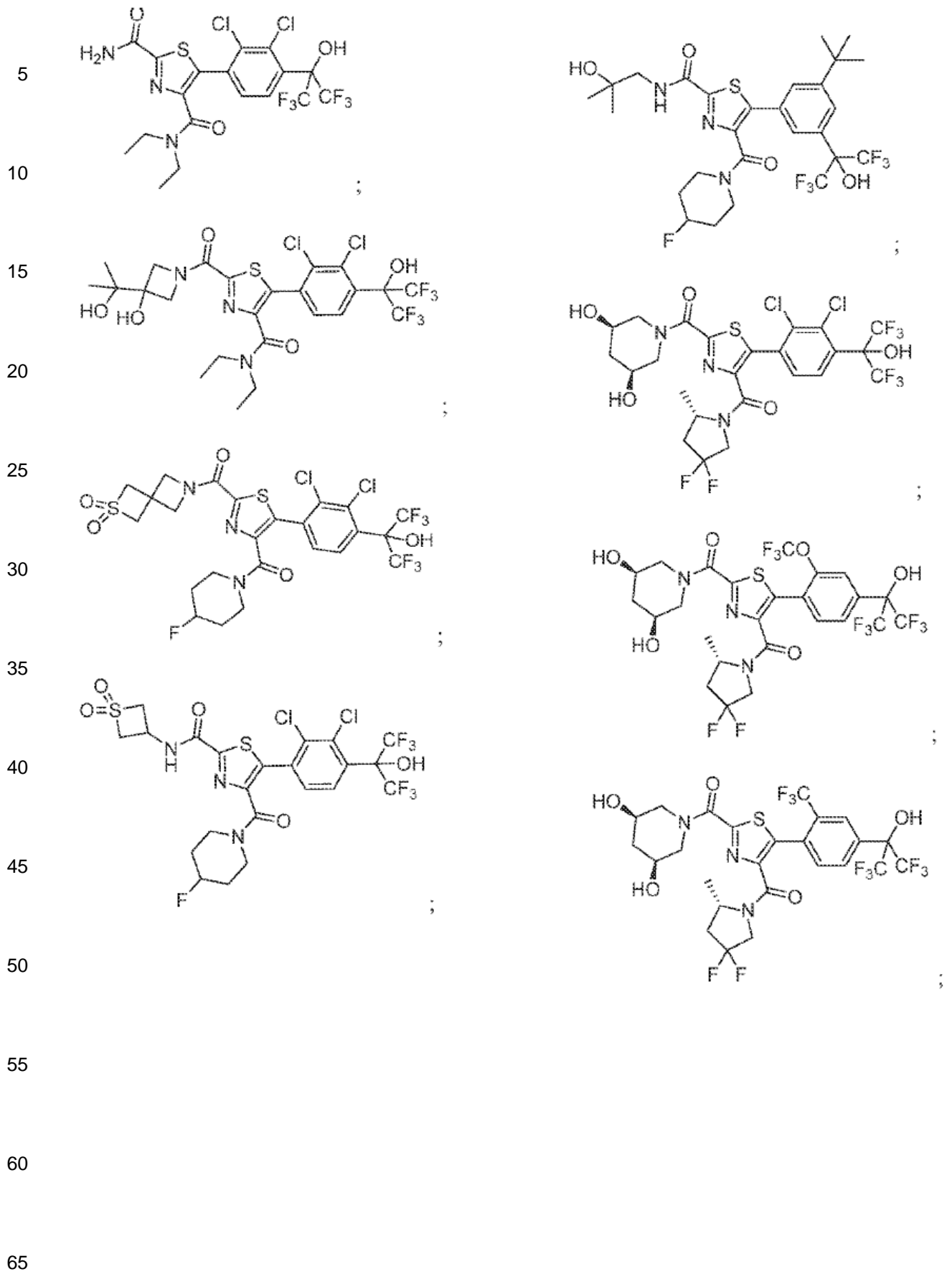
50 Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

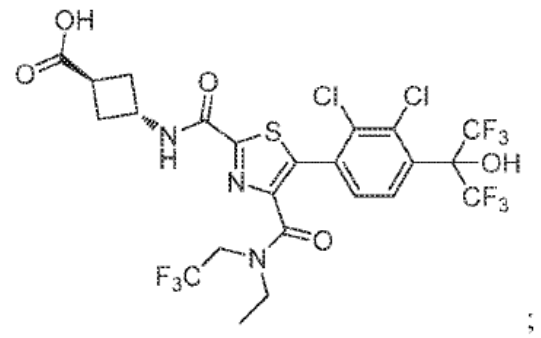
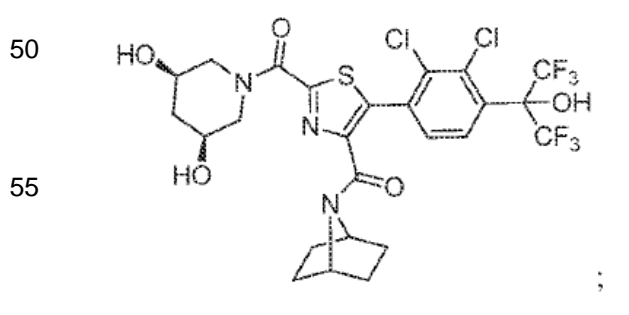
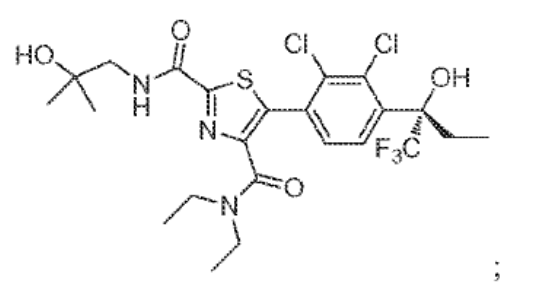
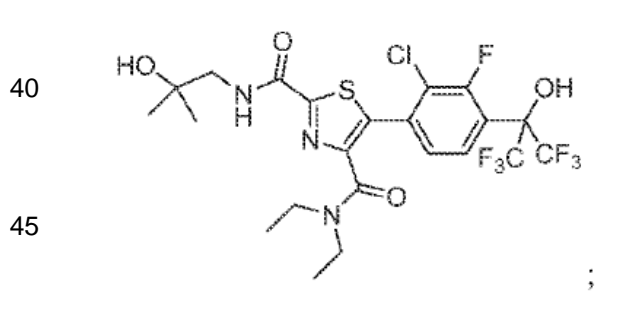
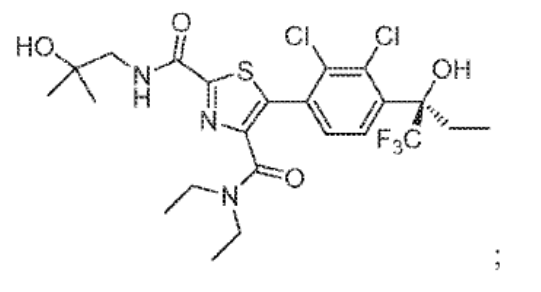
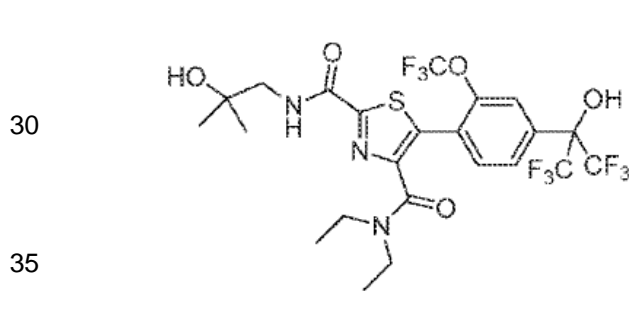
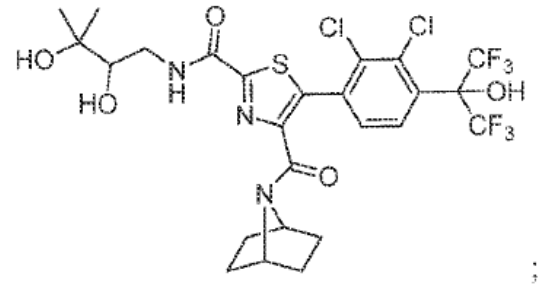
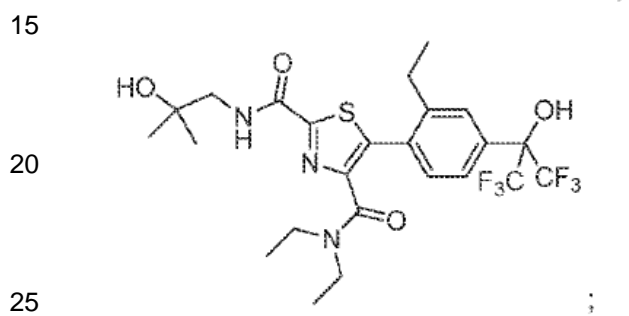
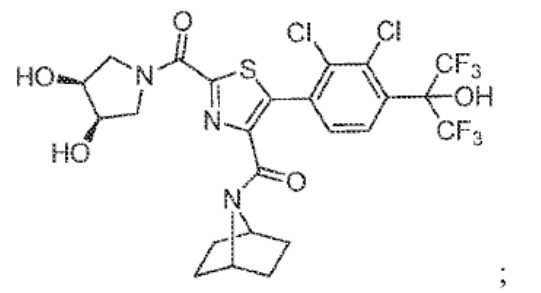
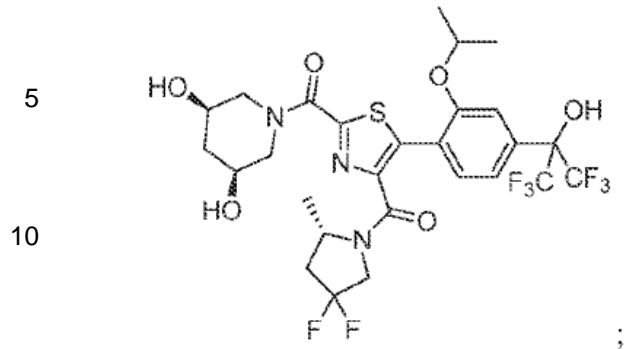


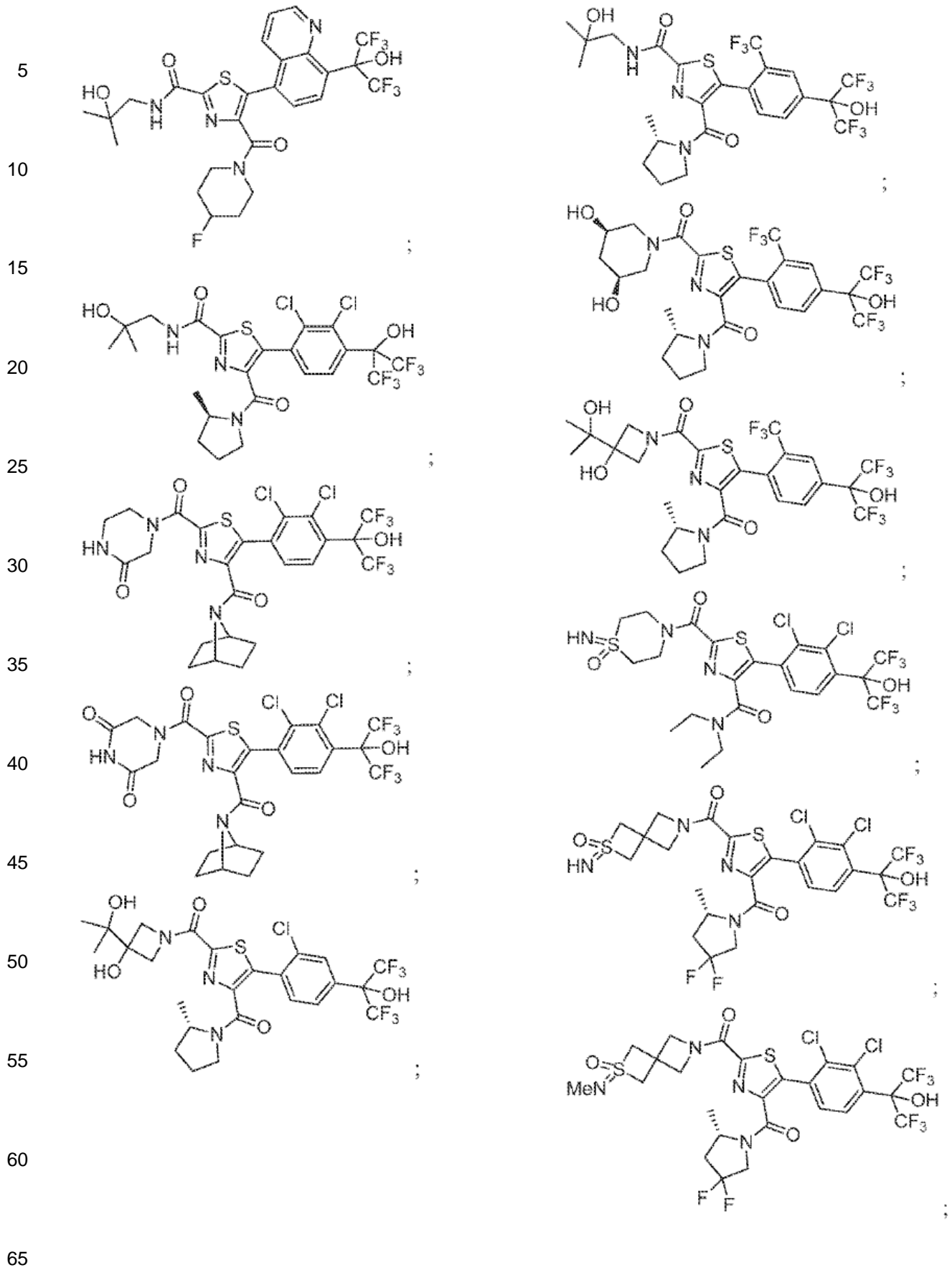


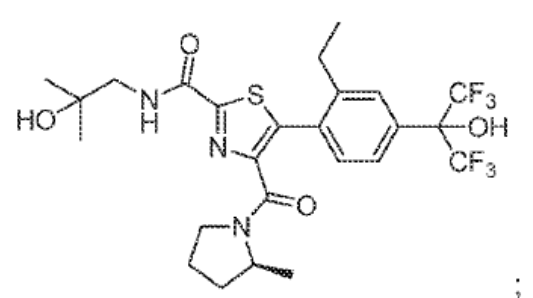
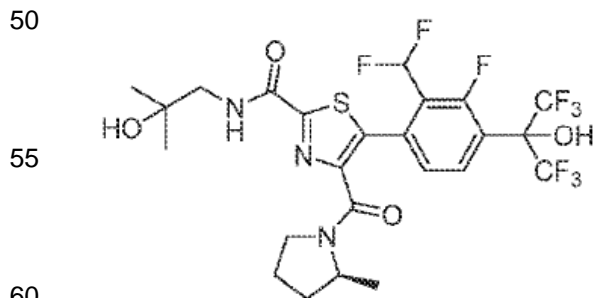
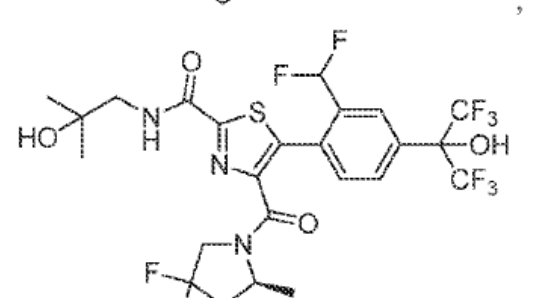
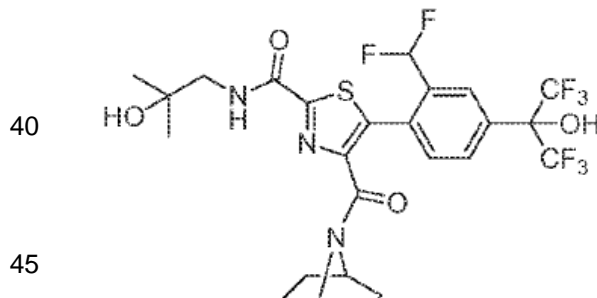
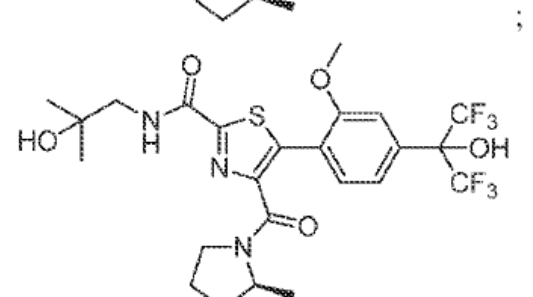
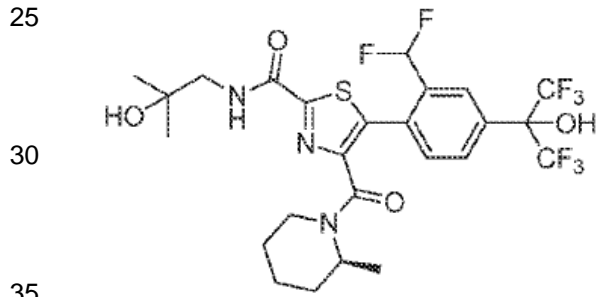
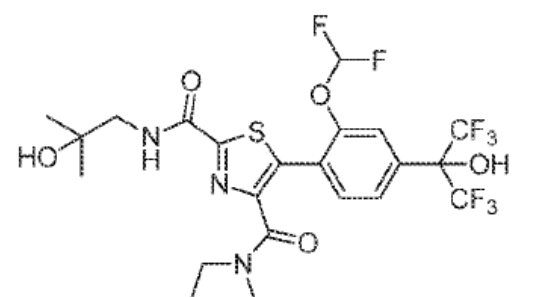
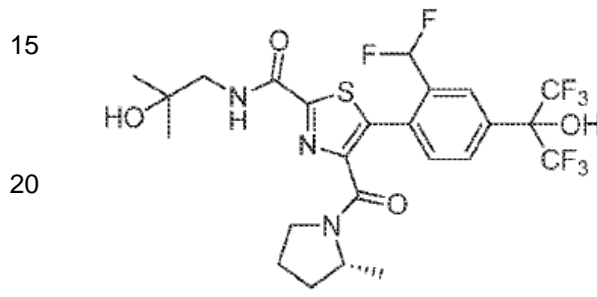
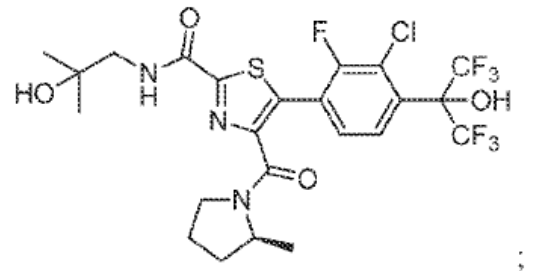
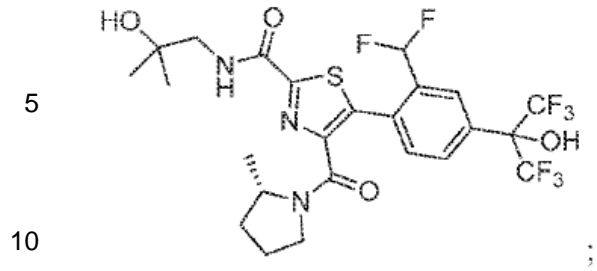




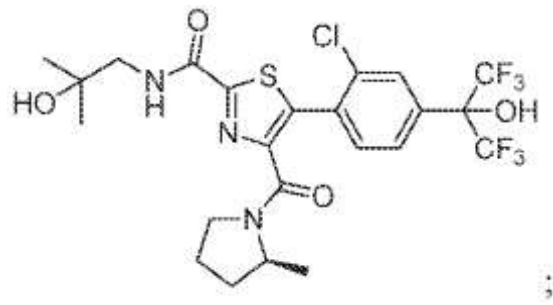








65



5

10

15

20

25

30

35

40

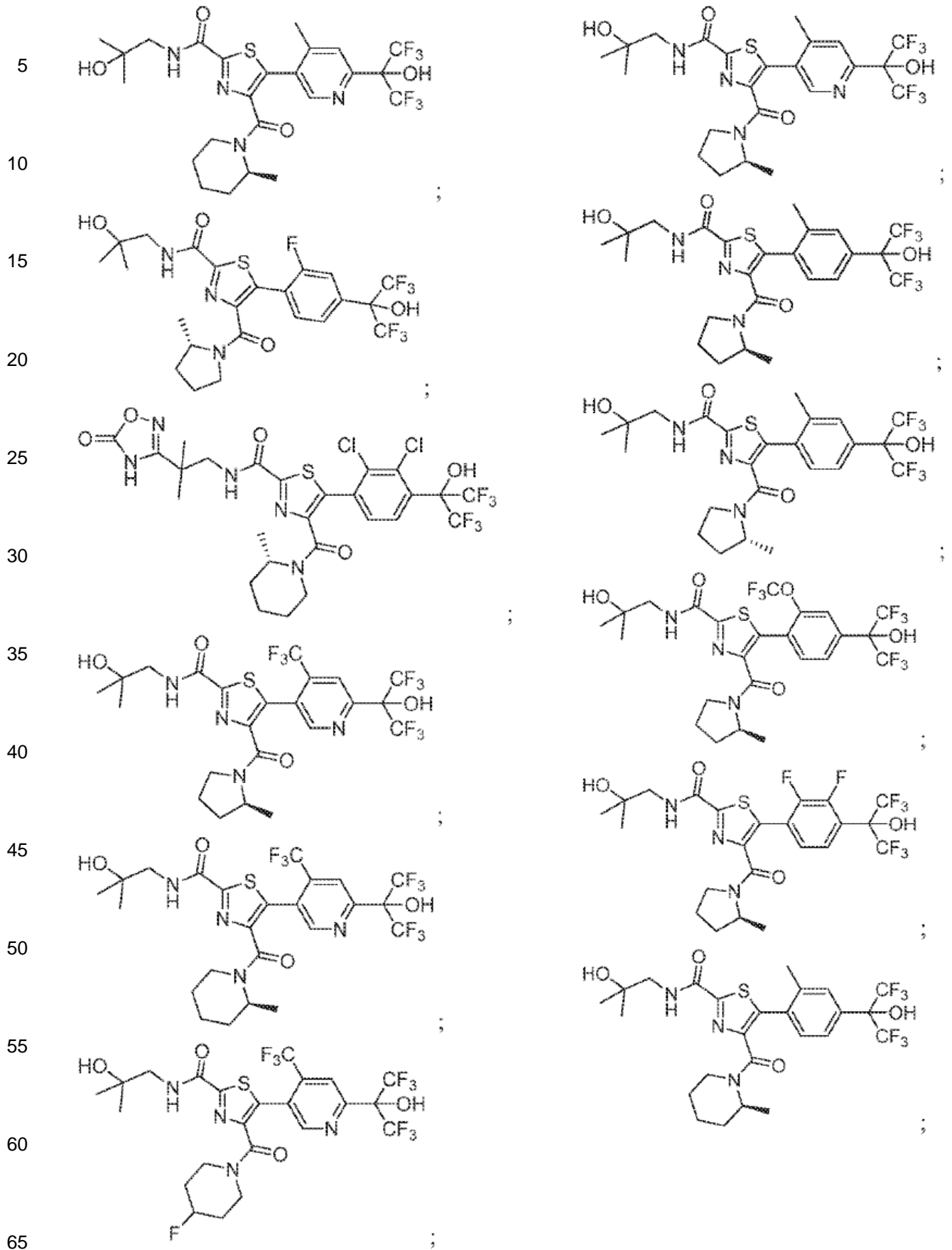
45

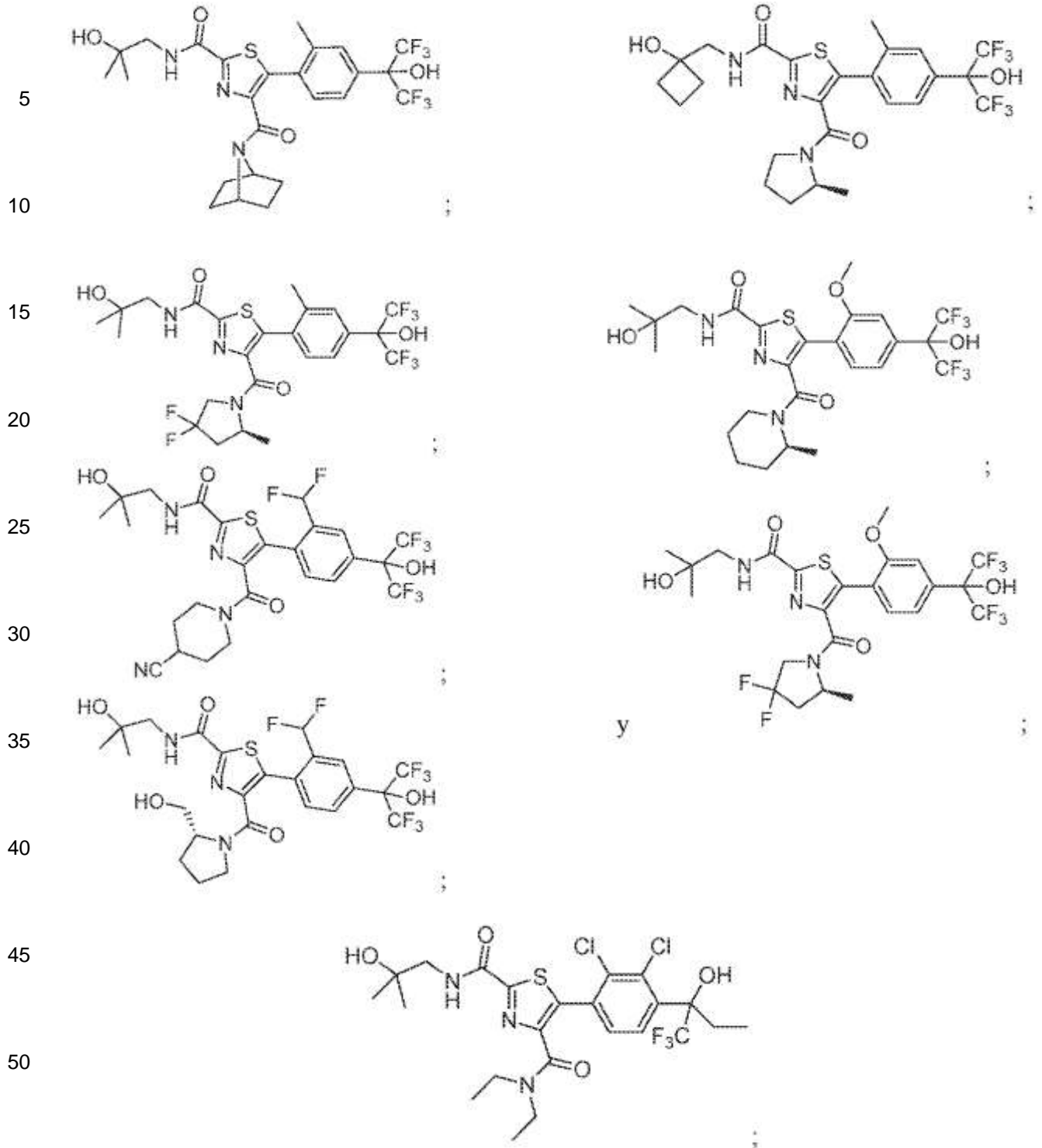
50

55

60

65



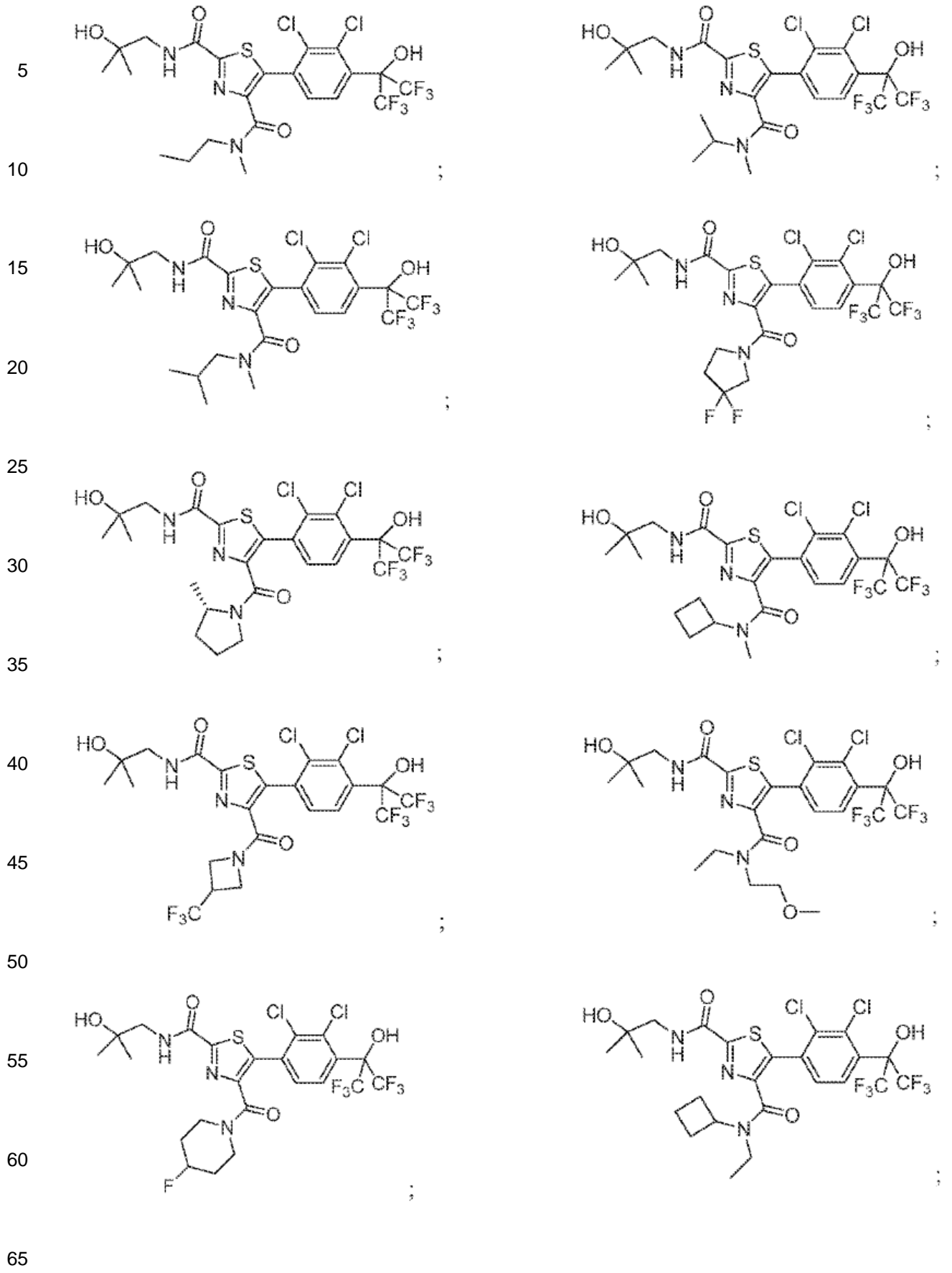


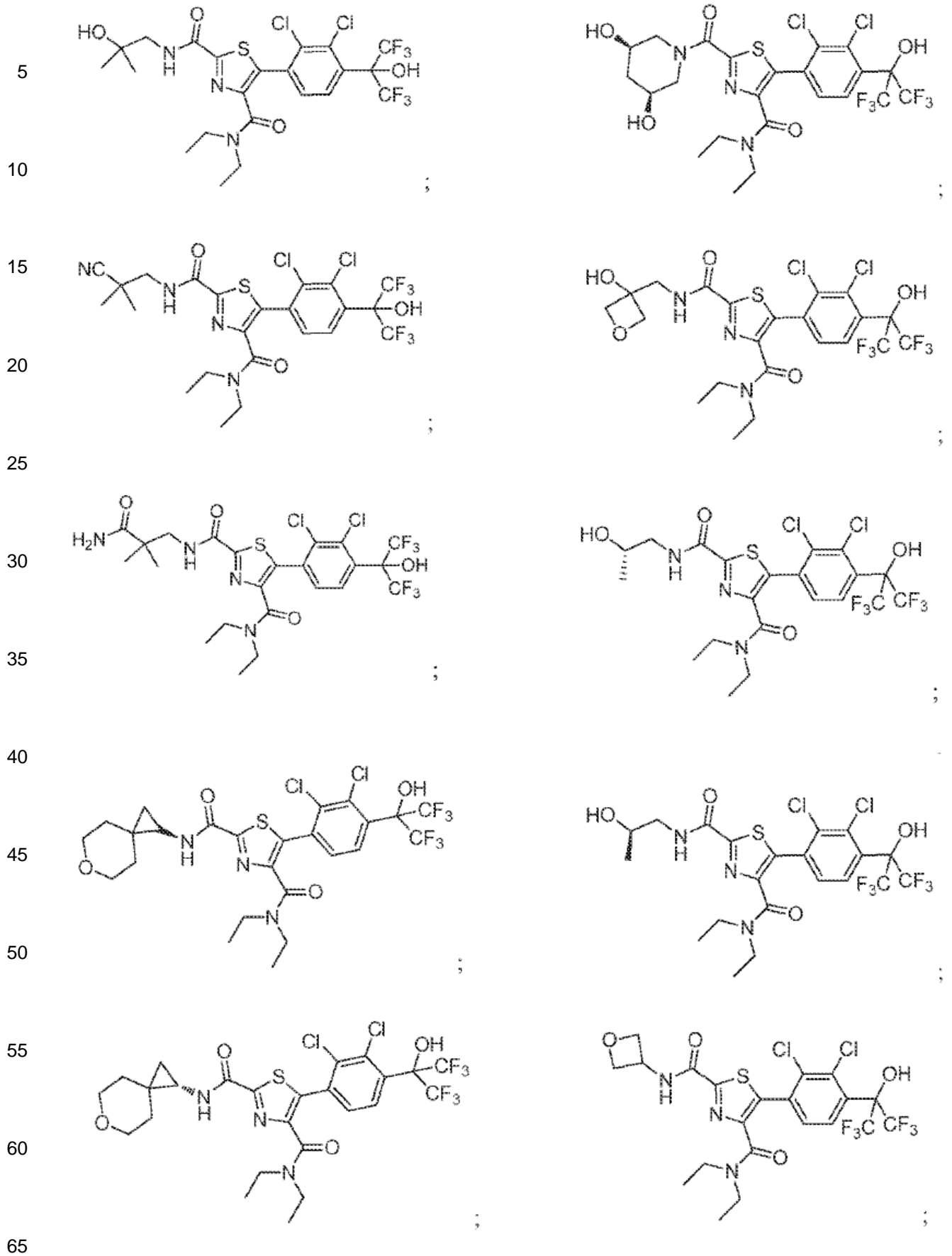
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

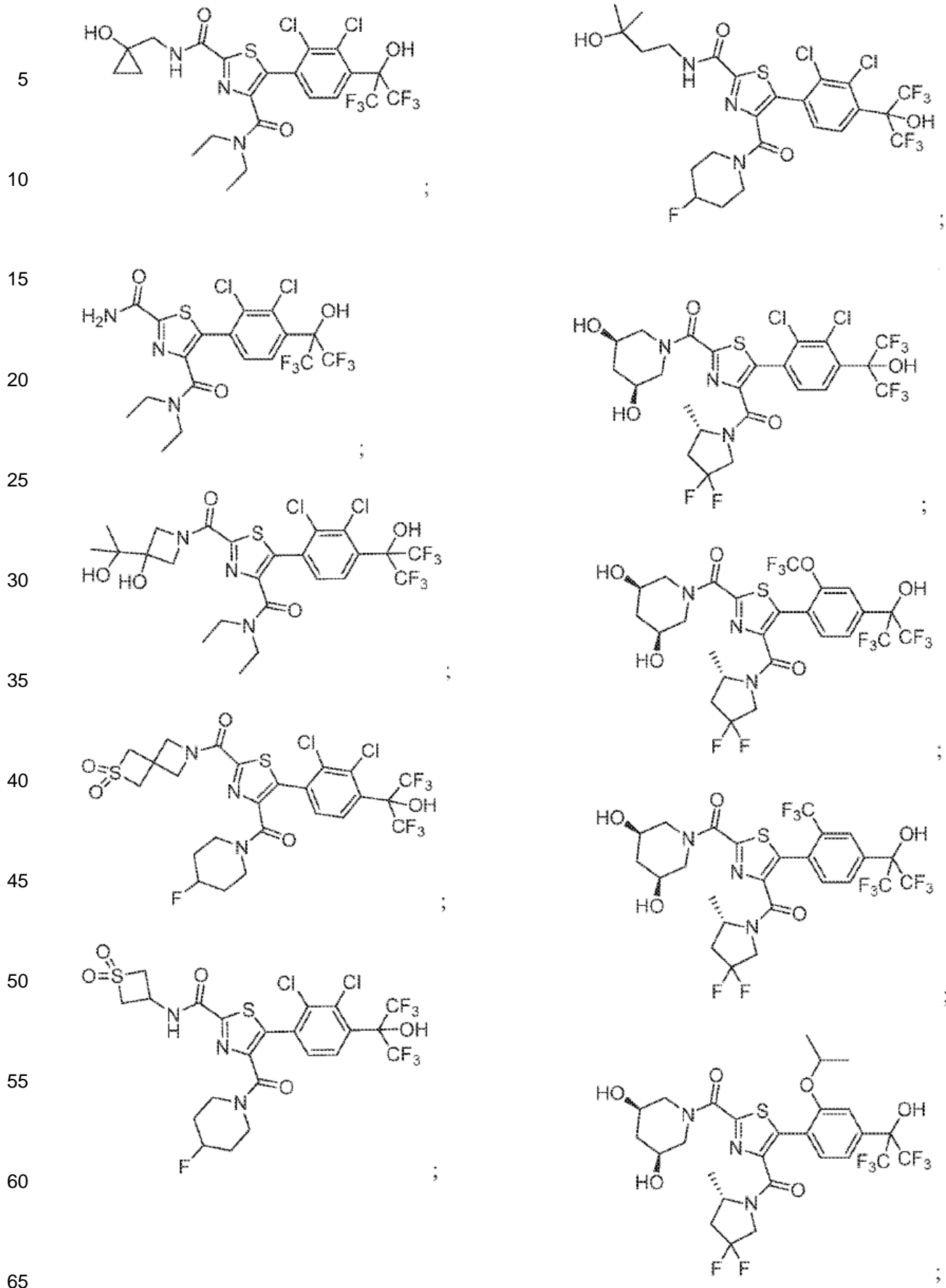
Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

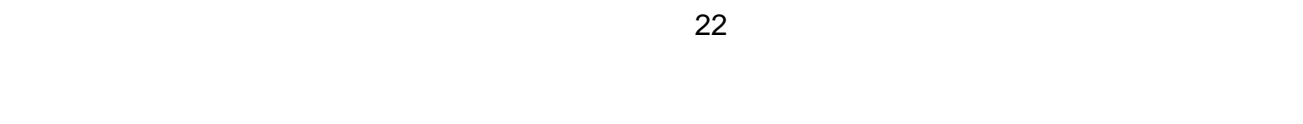
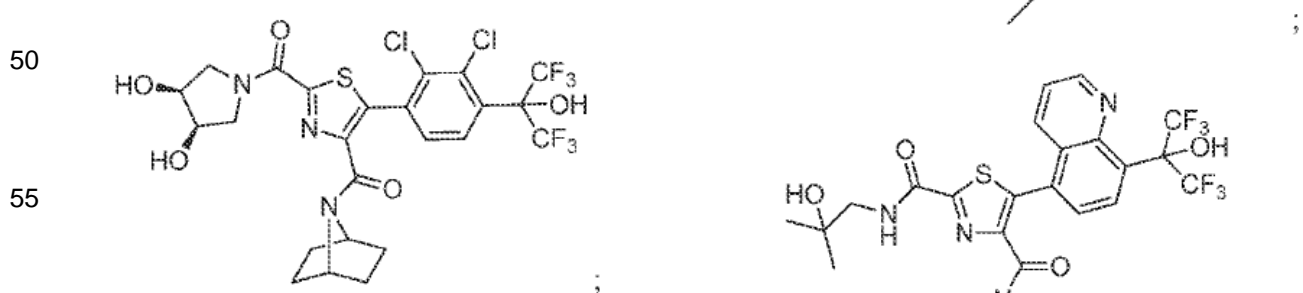
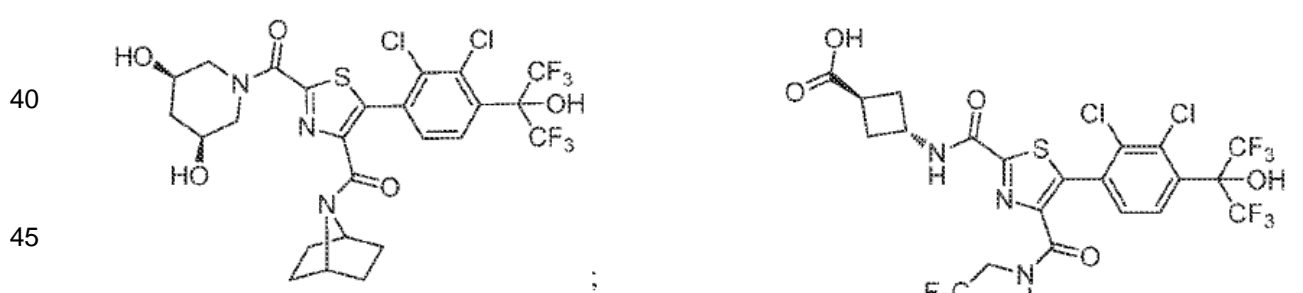
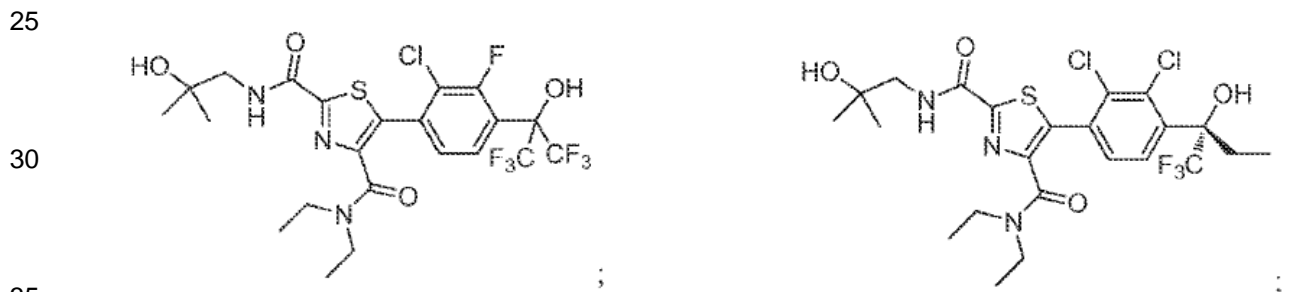
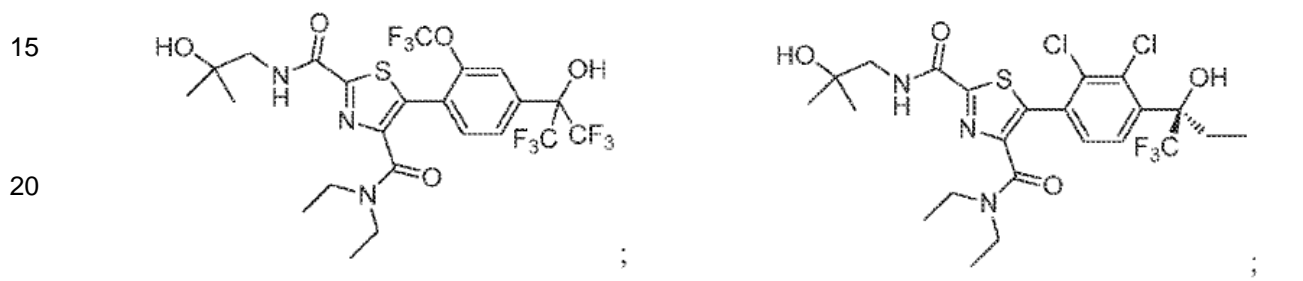
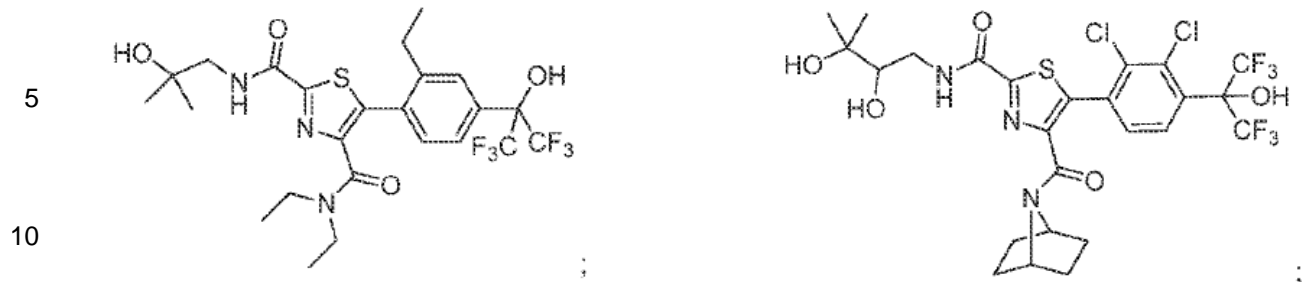
60

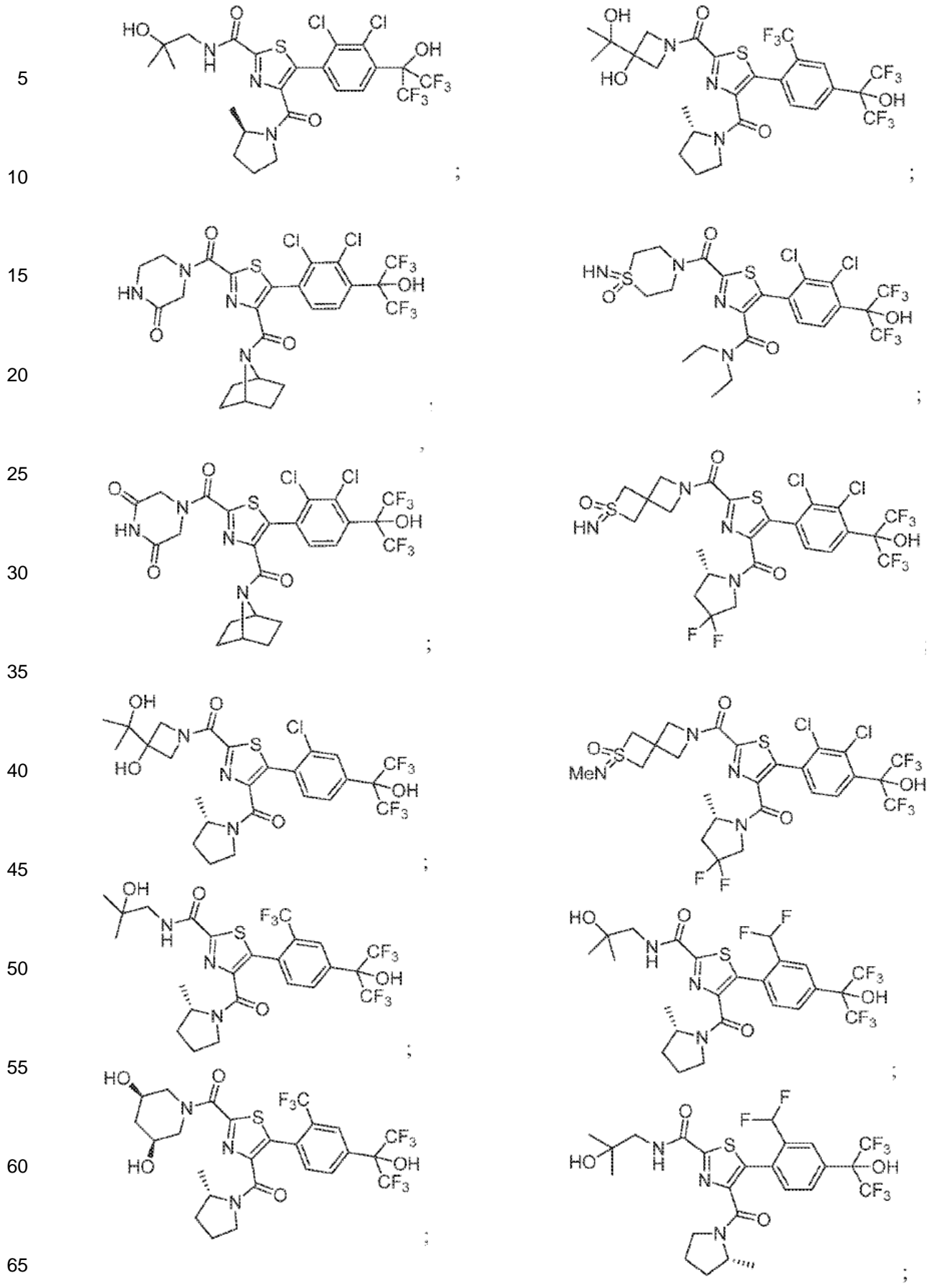
65

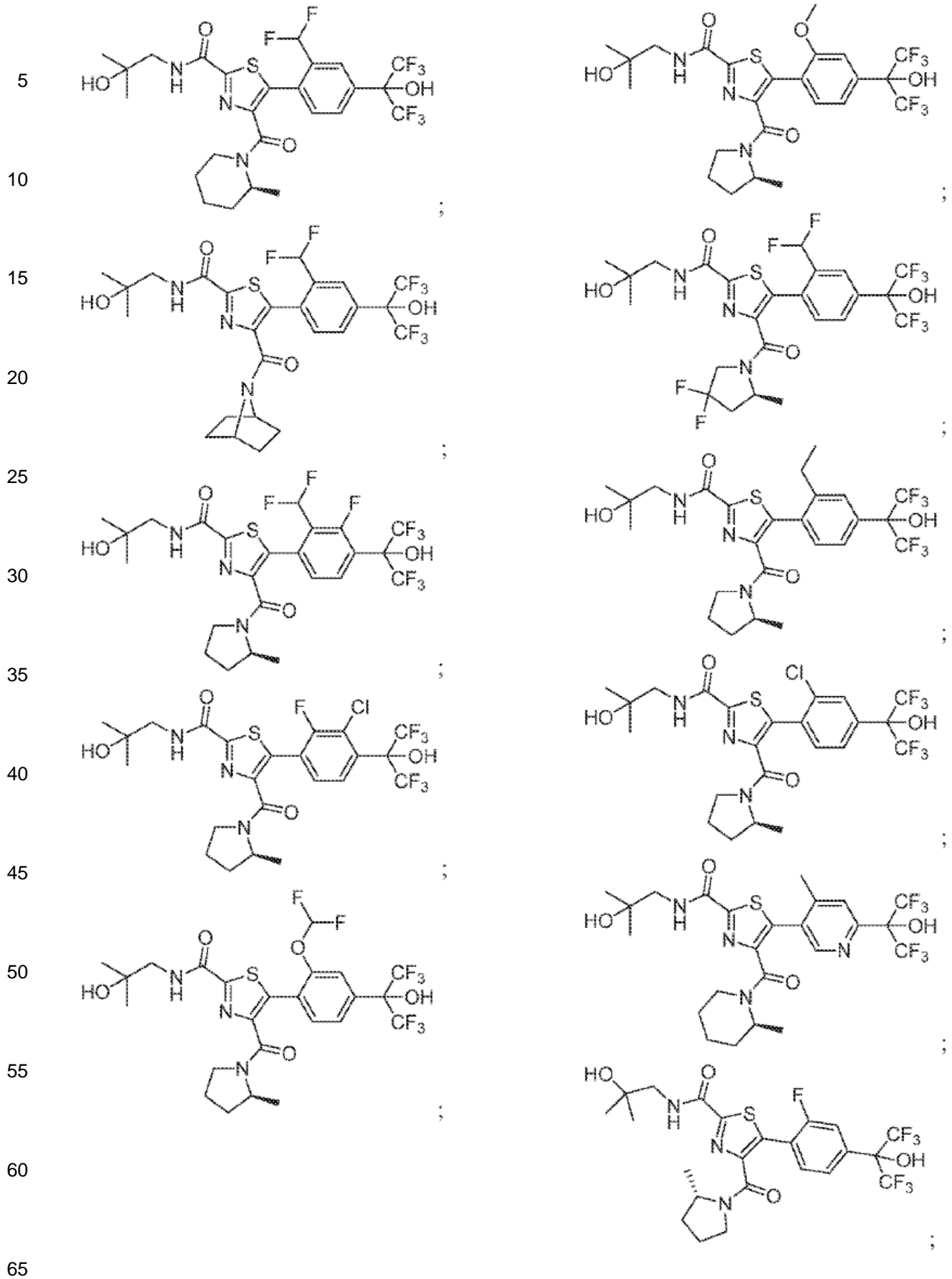


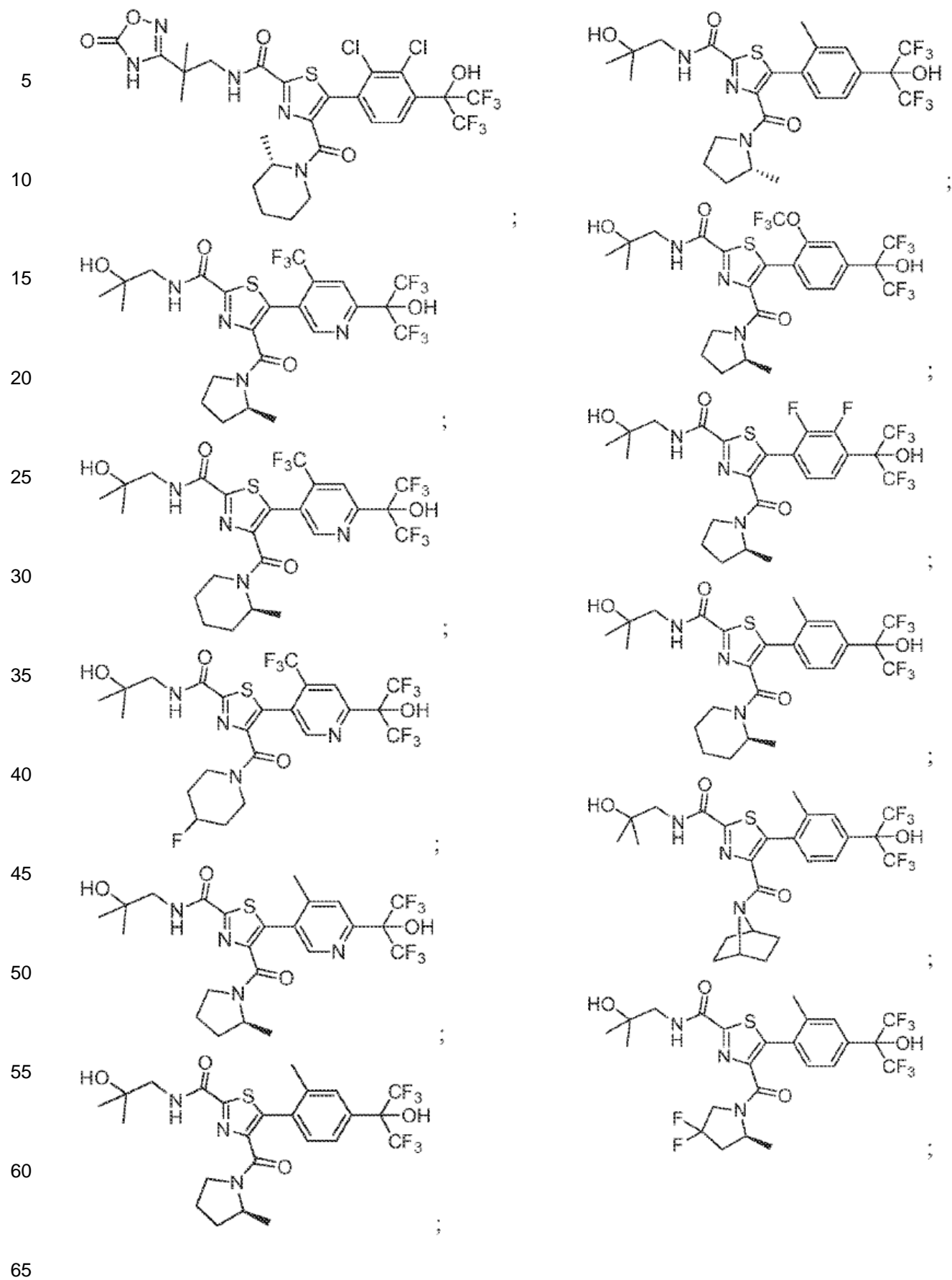


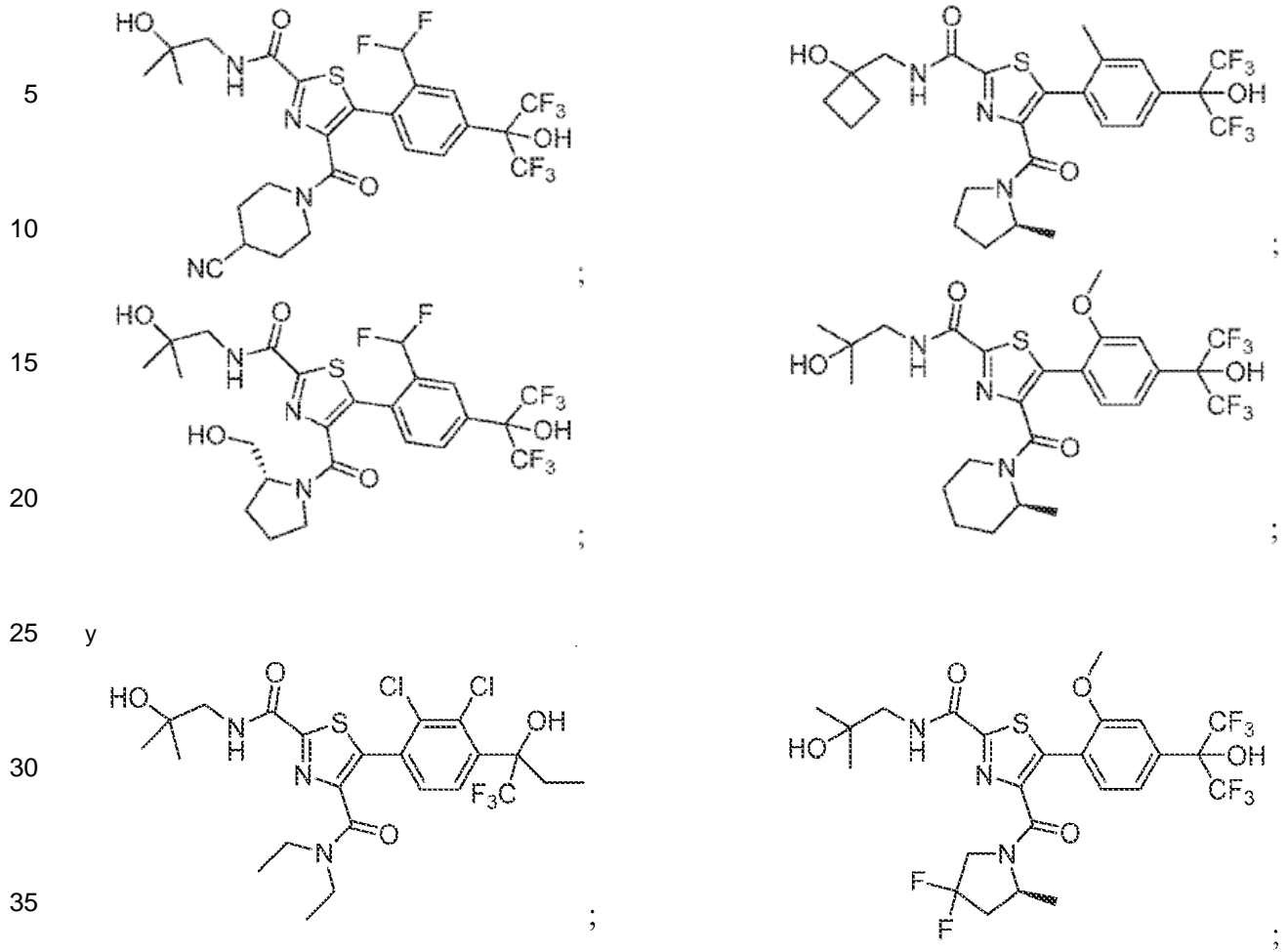






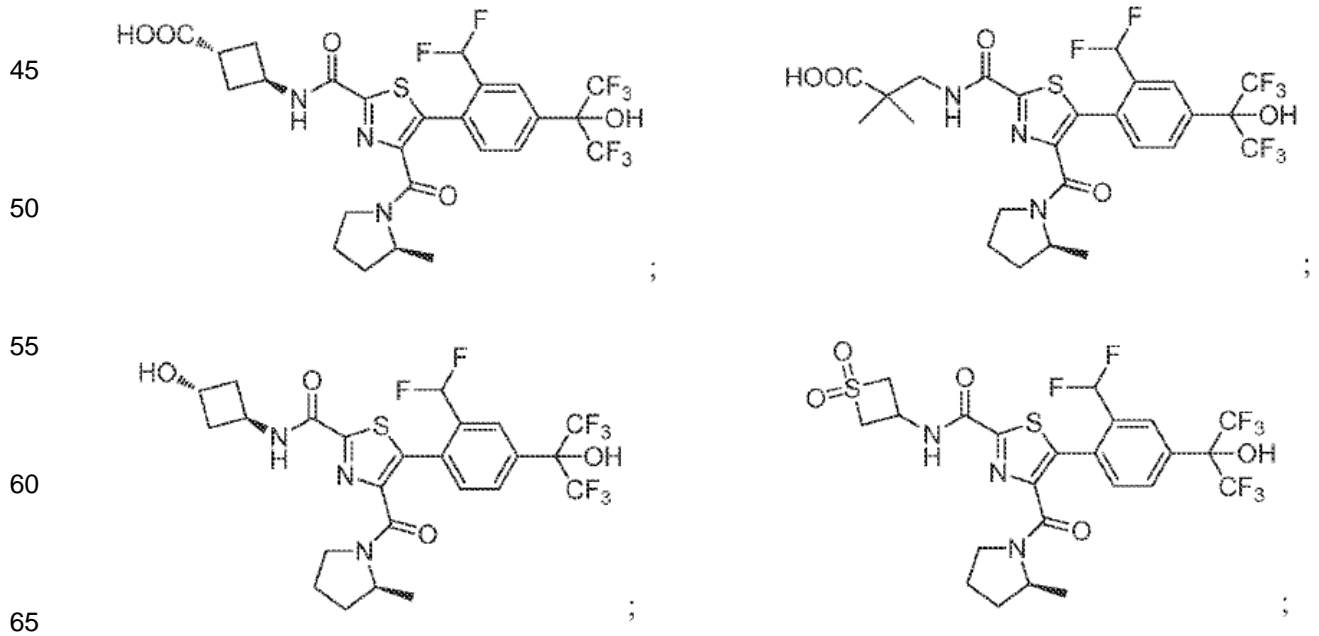


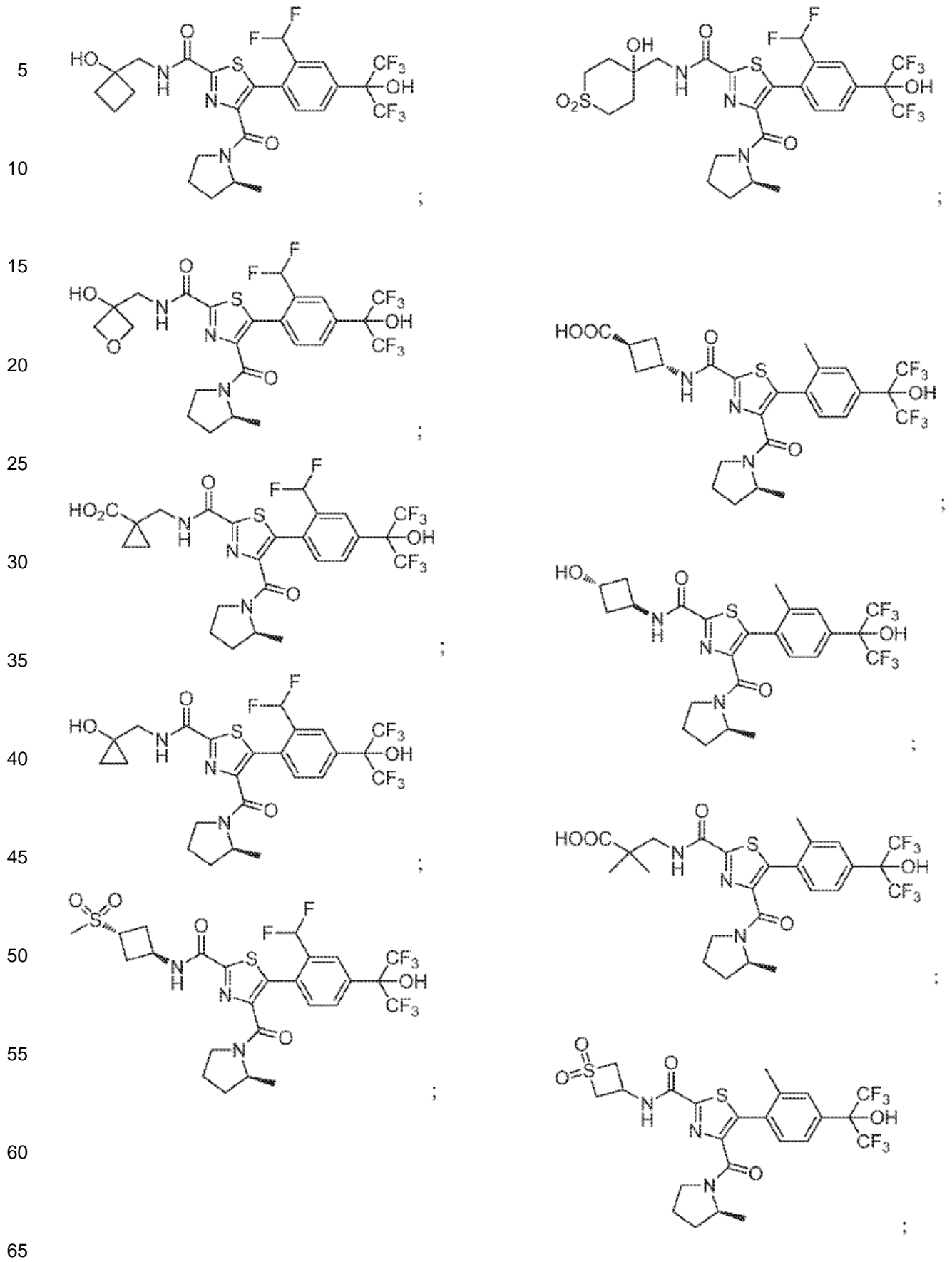


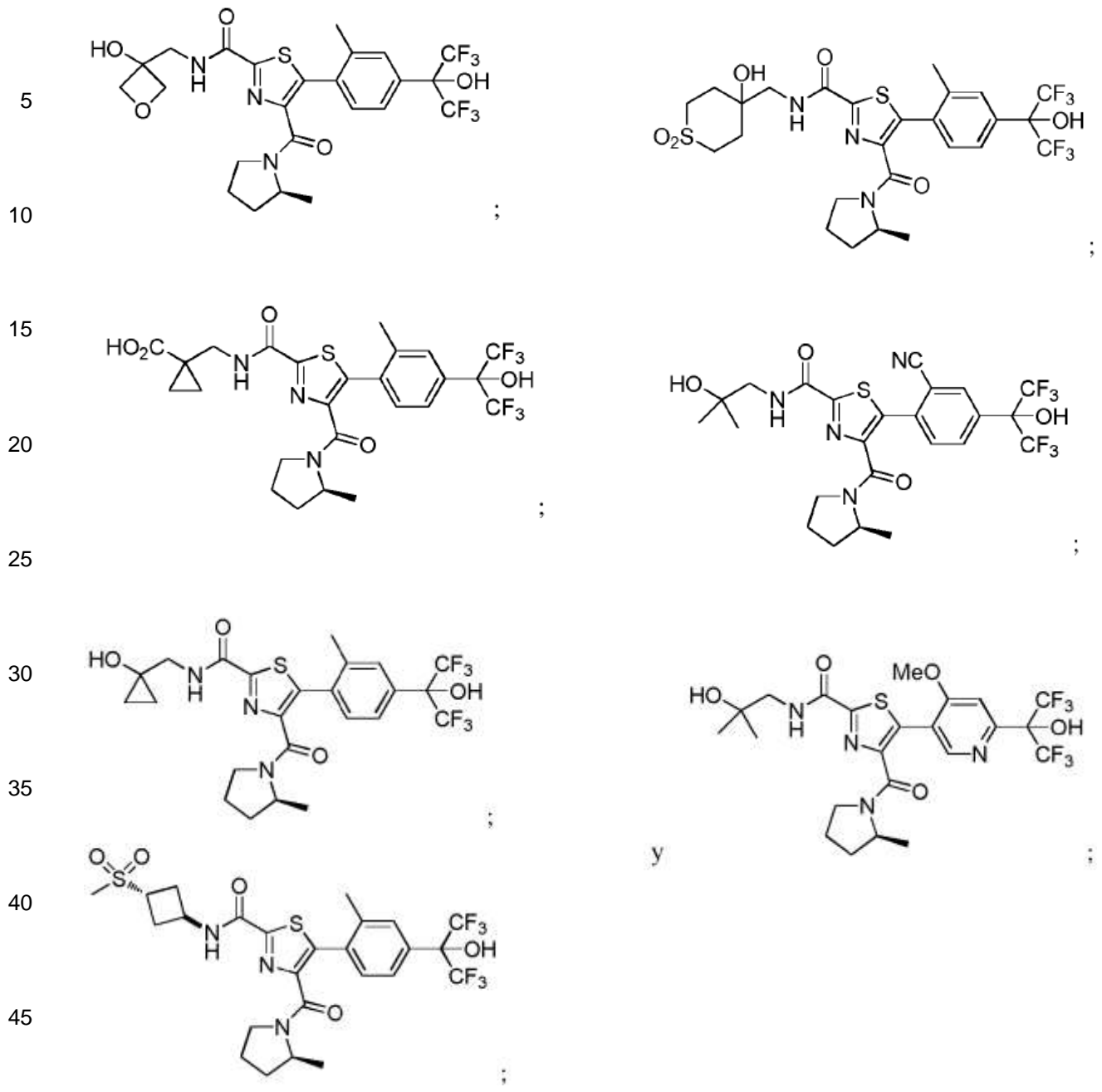


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:







y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por ROR γ t que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, fibrosis pulmonar,

5 fibrosis quística, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *staphylococcia* invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, urticaria sistémica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a los esteroides, asma neutrofílica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata o estómago, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo, para su 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 de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su 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 de: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su 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 de: artritis reumatoide y psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una composición o medicamento del mismo, para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello 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 de: artritis reumatoide y psoriasis.

45 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

50 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su 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 con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

55 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

60 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su 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 con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

65

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde dicha enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma neutrofílica que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma resistente a los esteroides que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en métodos para modular la actividad de RORyt en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I.

DEFINICIONES

45 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 la presente 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 momentos diferentes durante el curso de una terapia o concurrentemente en una forma de combinación. Debe entenderse que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

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

55 El término "cantidad eficaz" 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 se está buscando por un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

60 Como se usa en la presente, el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades

65

especificadas.

El término "alquilo" 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 está limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4- trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH o hasta dos átomos de flúor.

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 alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de *a* a *b* átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₍₁₋₄₎ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical del 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 cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo C₍₃₋₆₎, cicloalquilo C₍₅₋₈₎, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7-hexahidro- 1*H*- indenilo. Cualquier grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH, o hasta dos átomos de flúor.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "tiofenilo" describa el radical formado eliminando un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glocollolarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, 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, teocato, tosilato y trietiduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no están limitados a, ácido hidrídico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2- naftalensulfónico, p- toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, aluminio, 2- amino- 2- hidroximetil- propano- 1,3- diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*- butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L- lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, *N*-metilo- D- glucamina, piperidina, potasio, potasio- *t*- butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio- 2- etilhexanoato, hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

MÉTODOS DE USO

La presente invención está dirigida a compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio mediado por ROR_γt, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

Como ROR_γt es una isoforma *N*- terminal de ROR_γ, se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores de ROR_γt también son probablemente moduladores de ROR_γ. Por lo tanto, se pretende que la descripción mecánica "moduladores de ROR_γt" abarque también los moduladores ROR_γ.

Cuando se emplean como moduladores de ROR_γt, 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 y aproximadamente 5 g, en dosis diarias individuales o divididas. La dosificación 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 dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse 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 enfermedad, afección. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por tanto ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se juzguen intervalos de dosis más altas o más bajas, y estos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Los portadores ejemplares incluyen, pero no están limitados a, cualquier solvente 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 disgregantes y lubricantes.

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. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, alcanforato, dodecilsulfato, clorhidrato, 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 como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de dicitlohexilamino y sales con aminoácidos como arginina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

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. Alternativa o concurrentemente, 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 de carbohidratos isotónicas y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas elaboradas mezclando un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tal, se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Se pretende que el término "solvato" abarque solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitativos 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 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 la presente con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos, que obviamente se incluirían dentro del alcance de la invención aunque no se divulgue específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la Fórmula I para su 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 de RORyt elevada o aberrante.

La presente invención describe también profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar"

abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no ser divulgado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

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 sean de origen natural o producidos sintéticamente, 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 en los que 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 por lo menos un centro estereo, pueden existir por consiguiente 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 como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante 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 sales con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-*p*-toluol-D-tartárico y/o ácido (+)-di-*p*-toluol-L-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por 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.

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 involucradas. Esto puede lograrse 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 protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

ABREVIATURAS

En la presente y a lo largo de toda la solicitud pueden usarse las siguientes abreviaturas.

AC	acetilo
br	ancho
bu	butilo
cataCXium® A	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina
CDI	carbonyldiimidazol
cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DAST	trifluoruro de dietilazulfuro
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Periodinano Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünig)
DME	1,2-dimetoxietano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	ESI	ionización por electrospray
5	Et	etilo
	FCC	cromatografía flash en columna
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
10	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HOAt	1-hidroxí-7-azabenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hercio
	IPA	alcohol isopropílico
	MS	espectrometría de masas
15	m	multiplete
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	M	molar (moles/litro)
	Me	metilo
	MPa	megapascal
20	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PE	éter de petróleo
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloilo (Me ₃ CCO)
25	PMB	4-metoxibencilo
	ppm	partes por millón
	Psi	libras por pulgada cuadrada
	q	cuarteto
	rt	temperatura ambiente
30	s	singlete
	SEMCI	(2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano
	t	triplete
	<i>t</i> -bu	butilo terciario
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
35	TEA	triethylamina
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetilsililo
	Ts	tosilo

ESQUEMAS GENERALES:

45 Los compuestos de Fórmula I en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción se pretende solamente que representen ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

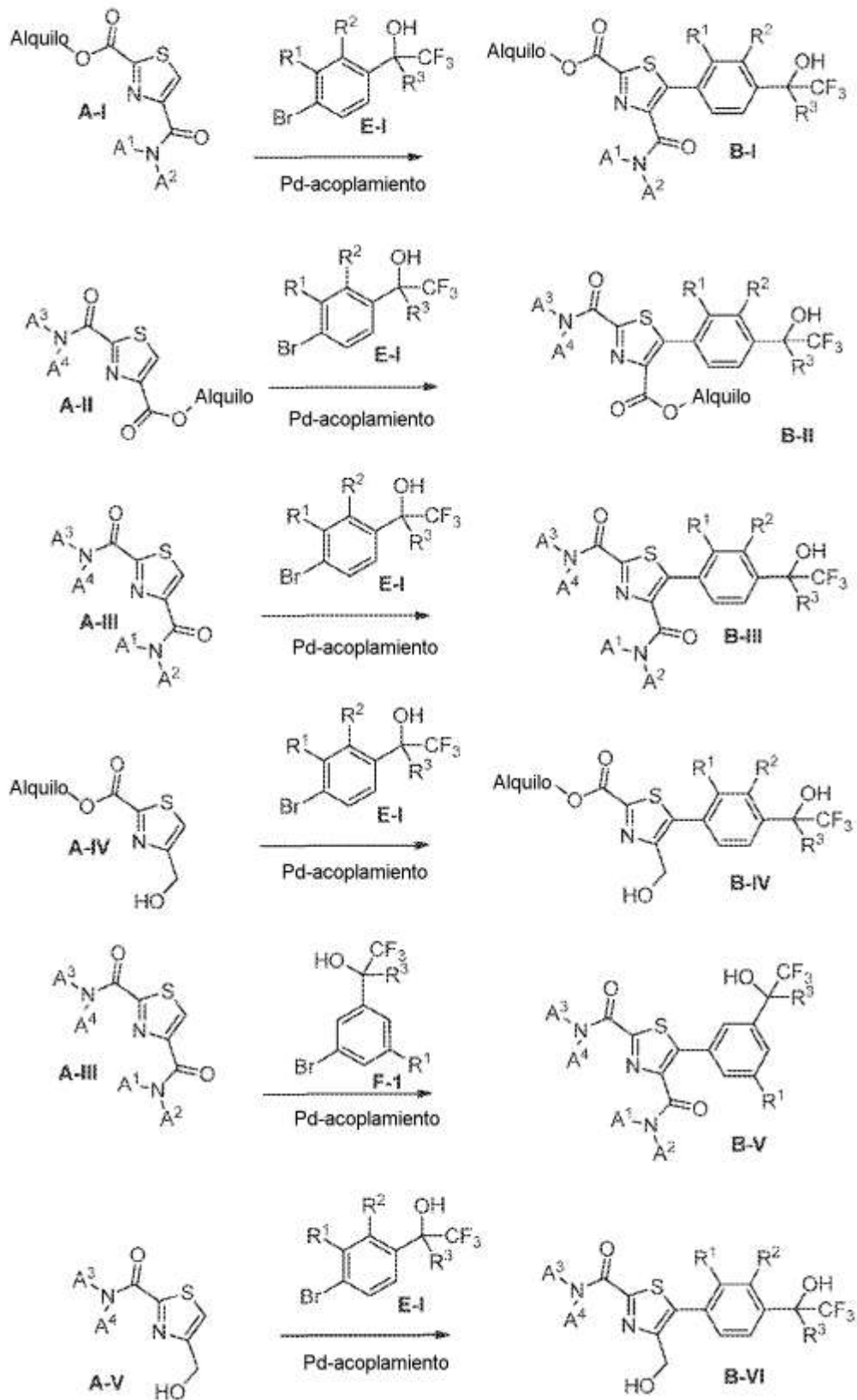
50 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas 1 a 5. El acoplamiento de un grupo arilo con el anillo de tiazol de los compuestos de Fórmula I se puede lograr mediante el acoplamiento de los bloques de construcción de bromo-arilo/heteroarilo E-I/II o F-I con los derivados de tiazol A-I-V en presencia de catálisis de paladio, utilizando ligandos, solventes, aditivos y temperaturas apropiados para formar los tiazoles 5- arilo/heteroarilo sustituidos B-I a B-VII (Esquema 1). Los reactivos de tiazol pueden ser 2- y 4-
55 sustituidos on un grupo éster (A-I, A-II, A-IV), un grupo amida (A-I-III, A-V) o un grupo alquilo (A-IV-V).

60

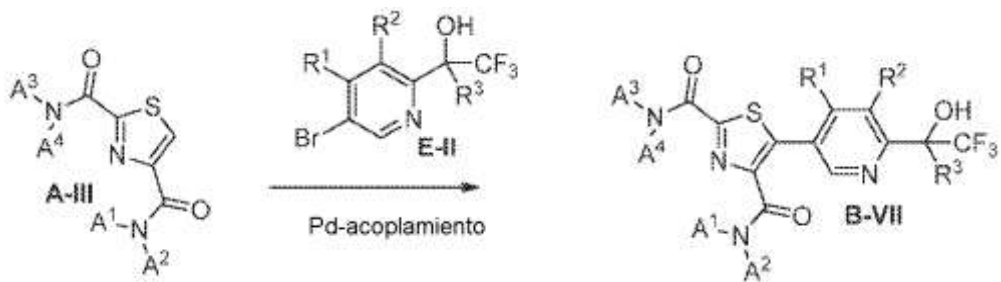
65

Esquema 1

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



5
10

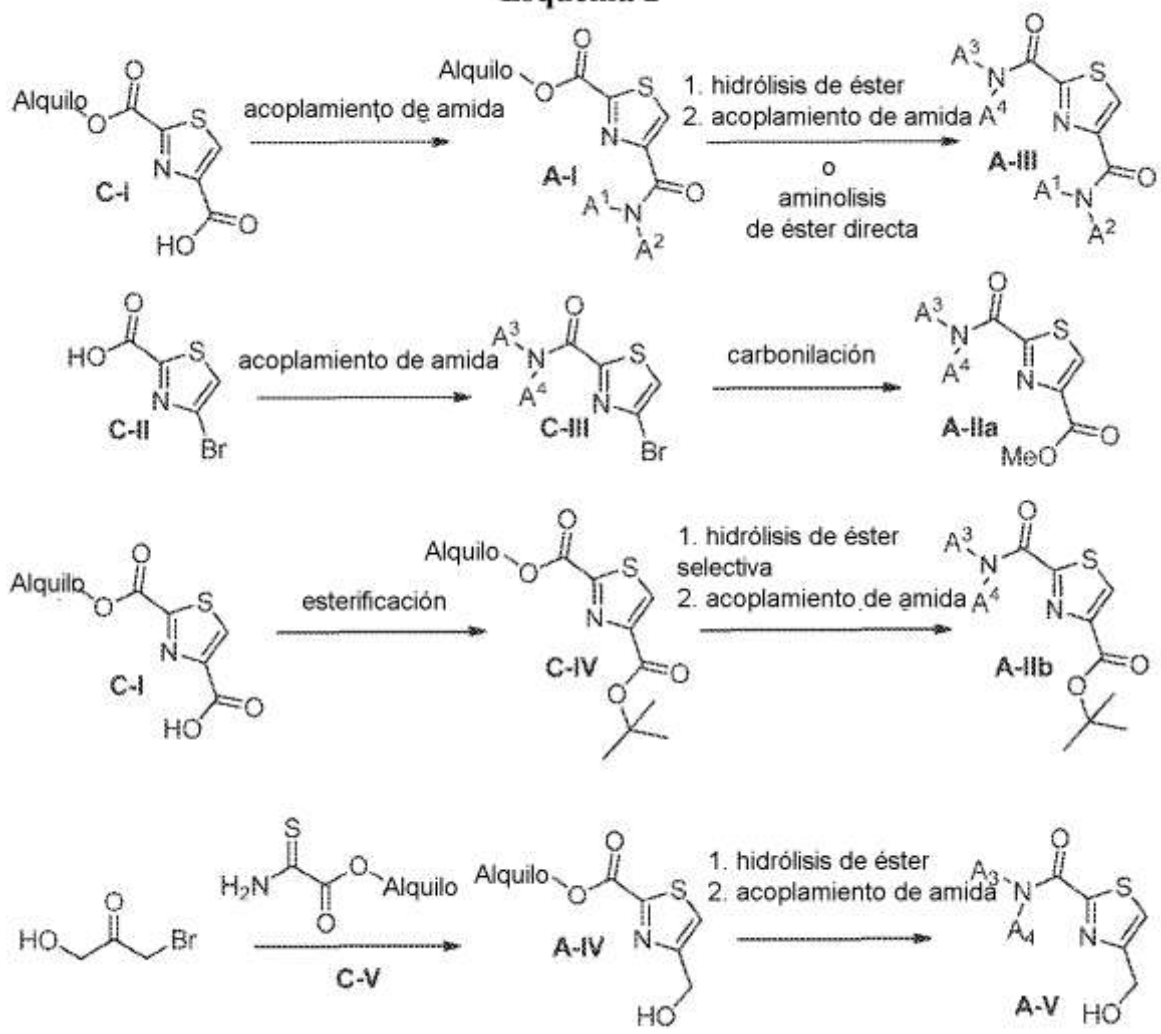


15
20

La preparación de los derivados de tiazol A-I-V se muestra en el Esquema 2. A-I y A-III pueden prepararse mediante métodos estándar para la formación de enlaces amida e hidrólisis de éster a partir de ácido 2-(alcoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico. Alternativamente, los productos intermedios A-I pueden someterse a una aminólisis directa con aminas en solventes y temperaturas apropiados para proporcionar A-III. Los ésteres de tiazol A-II pueden prepararse o mediante un primer acoplamiento de amida de 2-carboxi-bromo-tiazol C-II, seguido de una carbonilación para proporcionar el éster metílico de tiazol A-IIa o mediante la formación de terc-butil éster C-IV a partir de C-I, seguido de una hidrólisis de éster selectiva en la posición 2 del anillo de tiazol y una reacción de acoplamiento de amida final para proporcionar A-IIb. El derivado de tiazol A-IV puede prepararse en un paso de ciclocondensación a partir de 1-bromo-3-hidroxiopropan-2-ona y alquil 2-amino-2-tioacetato C-V. La hidrólisis de éster de A-IV seguida del acoplamiento de amida proporciona un producto intermedio A-V. (Esquema 2).

25
30
35
40
45
50
55
60

Esquema 2



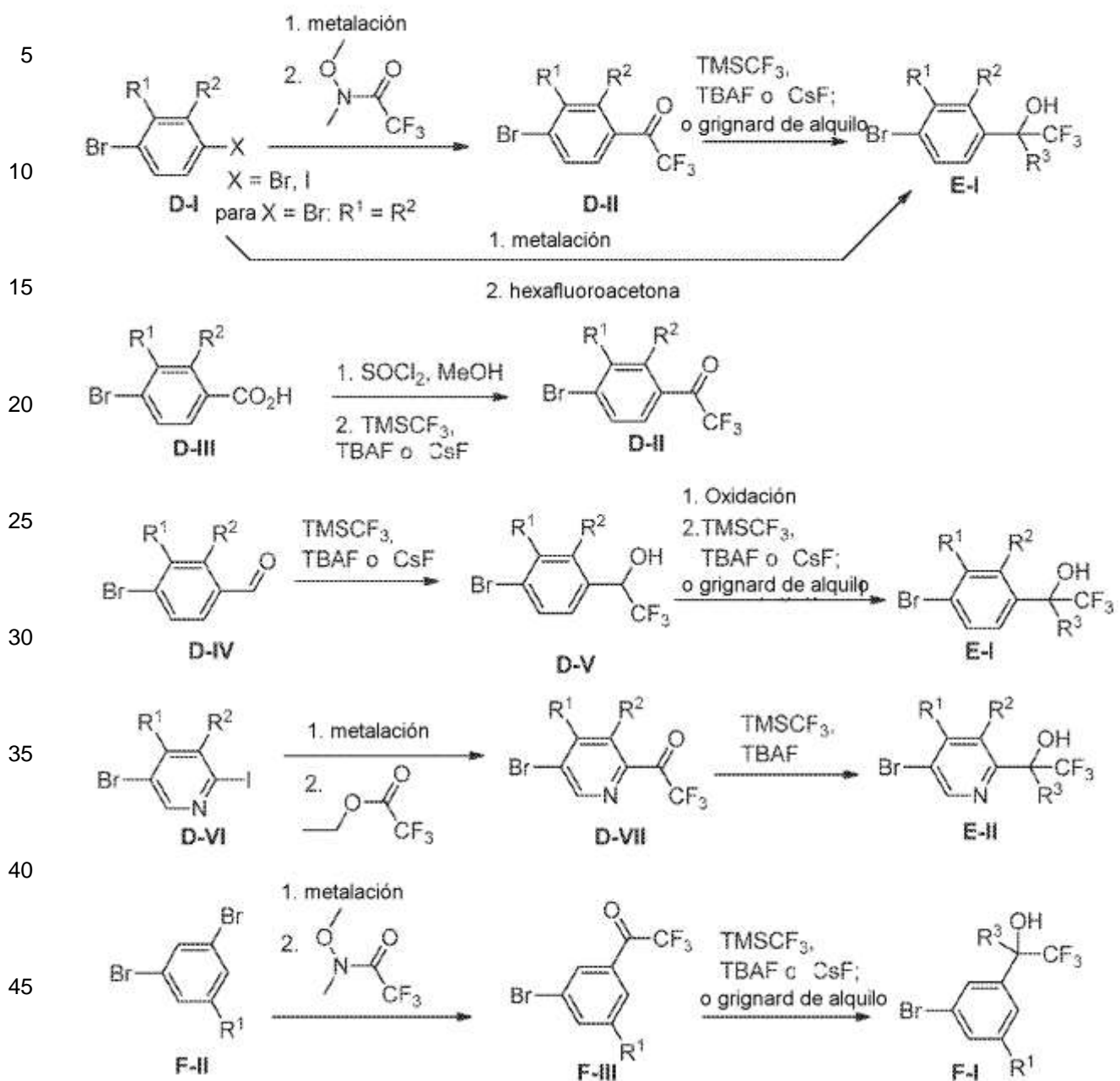
65

La preparación de los derivados de bromo-arilo/heteroarilo E-I/E-II/F-I se muestra en el Esquema 3. Pueden usarse 1,4-dibromo o 1-bromo-4-yodo-aromáticos como reactivos para una reacción de metalación, por

ejemplo litiación con *n*-butil-litio o formación de Grignard utilizando cloruro de isopropilmagnesio. Los 1,4-dibromo aromáticos deben tener sustituyentes idénticos R¹ y R². Las especies metaladas pueden reaccionar con la amida Weinreb del ácido trifluoroacético para formar derivados de 1-bromo-4-trifluoroacetilo D-II. Alternativamente, las especies metaladas pueden reaccionar con hexafluoroactona para formar directamente los alcoholes de trifluoroacetona E-I, donde R³ es un grupo CF₃. Los alcoholes trifluorometílicos E-I pueden formarse por reacción de D-II con TMSF₃ en presencia de una fuente de fluoruro o mediante reacción con un reactivo de Grignard de alquilo. Los productos intermedios D-II también pueden formarse mediante una reacción de aromáticos de 1-bromo-4-alcoxicarbonilo, que pueden prepararse a partir de los ácidos 4-bromobenzoicos (D-III) correspondientes mediante esterificación usando reactivos como el cloruro de tionilo y el metanol, con TMSF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Alternativamente, el producto intermedio D-II puede formarse a partir de aromáticos de 1-bromo-4-formilo por reacción con TMSF₃ en presencia de una fuente de fluoruro y la posterior oxidación (Esquema 3). Pueden usarse 5-bromo-2-yodopiridinas (D-VI) como reactivos para una reacción de metalación, por ejemplo, una litiación con *n*-butil-litio, y las especies metaladas pueden reaccionar con el trifluoroacetato de etilo para formar los derivados de 5-bromo-2-trifluoroacetilpiridina D-VII. Los alcoholes trifluorometílicos E-II pueden formarse por reacción de D-II con TMSF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Los derivados de 1,3-dibromoarilo F-II pueden metalizarse, por ejemplo, por una litiación con *n*-butil-litio, y la reacción posterior con amida de Weinreb del ácido trifluoroacético formará los derivados de 1-bromo-3-trifluoroacetilo F-III. Los alcoholes trifluorometílicos F-I pueden formarse por reacción de F-III con TMSF₃ en presencia de una fuente de fluoruro o por reacción con un reactivo de Grignard de alquilo.

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

Esquema 3

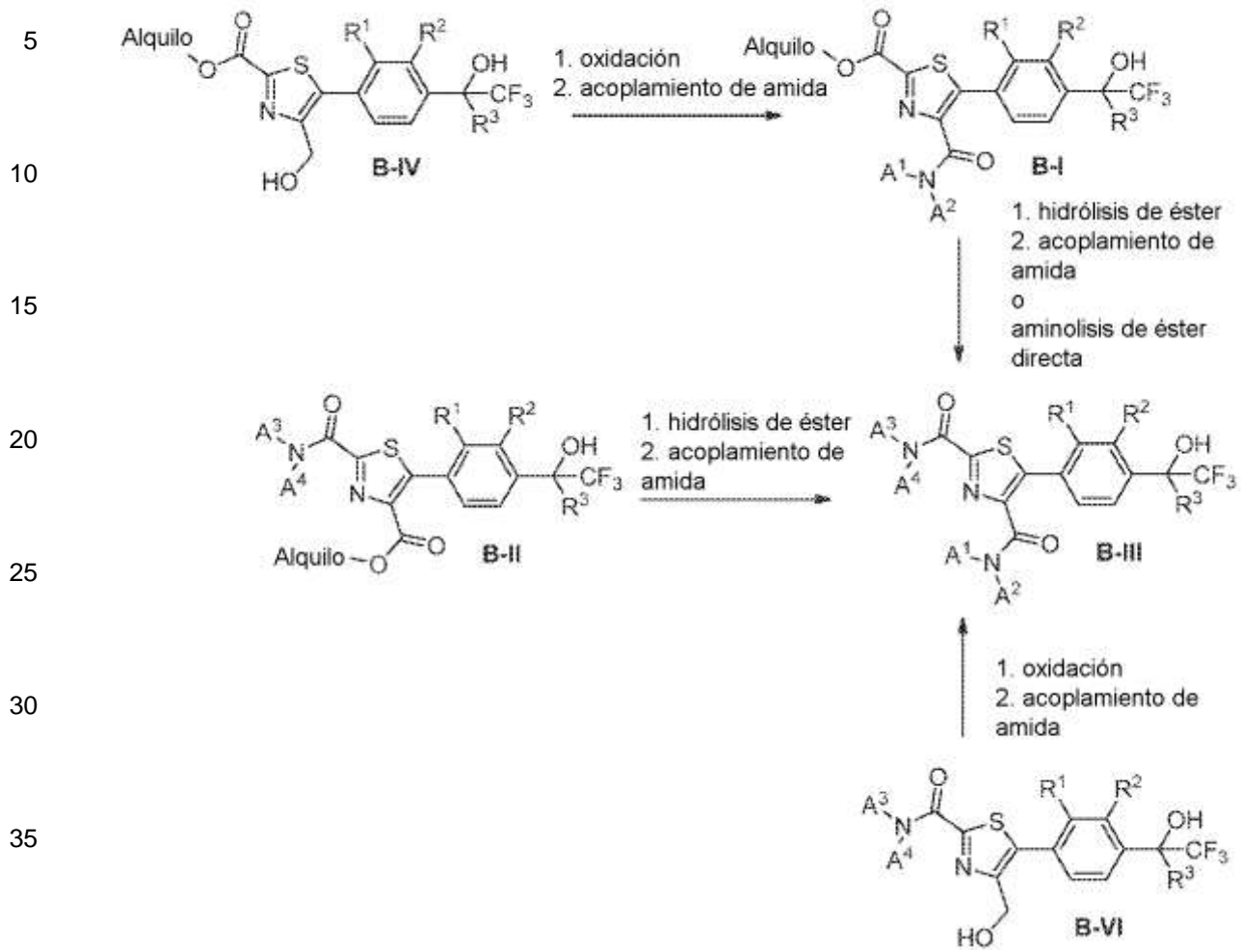


55

60

En el Esquema 4 se muestra una vía sintética alternativa para proporcionar los compuestos de fórmula B-III de la presente invención. Partiendo de los productos de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio B-IV, B-I o B-II (como se muestra en el esquema 1), puede oxidarse el producto intermedio hidroximetilo B-IV al correspondiente ácido carboxílico, que puede usarse en una reacción de acoplamiento de amida para dar los productos intermedios B-I, B-I y B-II pueden ambos transformarse en los compuestos de la presente invención B-III primero mediante una hidrólisis de éster y una reacción de acoplamiento de amida posterior. Alternativamente, los productos intermedios B-I pueden someterse a una aminólisis directa con aminas en solventes y temperaturas apropiados para producir los compuestos de la presente invención B-III en un paso. En otra vía alternativa, los compuestos de fórmula B-III pueden obtenerse a partir del producto intermedio B-VI a través de la oxidación, seguido de acoplamiento de amida (Esquema 4).

Esquema 4



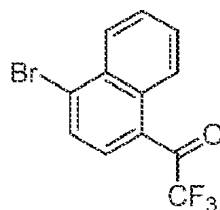
EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos se pretende que representen ejemplos de la invención y de ninguna manera se pretende que sean un límite de la invención.

Producto Intermedio 1:

Paso a

1-(4-bromonaftalen-1-il)-2,2,2-trifluoroetanova



A una solución de 1,4-dibromonaftaleno (28.6 g, 100 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 44 ml, 110 mmol) a -78° C bajo nitrógeno, y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metil-acetamida (23,5 g, 148 mmol) en THF anhidro (250 ml) a -78° C, y la solución se agitó durante 2 h adicionales. La solución se

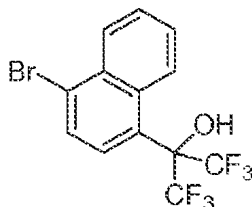
inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

5

Producto Intermedio 1

2-(4-bromonaftalen-1-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

10



15

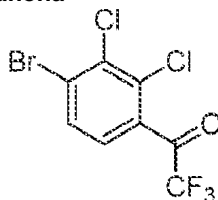
A una solución de 1-(4-bromonaftalen-1-il)-2,2,2-trifluoroetanol (27,4 g, 90,4 mmol, Producto intermedio 1, paso a) y TMSCF₃ (64,1 g, 452 mmol) en THF anhidro (250 ml) se añadió una solución de TBAF (35,9 g, 136 mmol) en THF anhidro (350 ml) a 0° C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 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 Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

25

Producto Intermedio 2: Paso a

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

30



35

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, 11,0 mmol) a 78° C bajo nitrógeno, y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. 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 (25,0 ml) a -78° C, y la solución se agitó durante 2 h adicionales. La solución se inactivó con de NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

45

Síntesis alternativa del Producto intermedio 2: Paso a

A un matraz se le añadió 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (30,0 g, 85,3 mmol) y THF (240 ml). Esta mezcla se enfrió a -85-78° C, y se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (78,7 ml, 1,3 M en THF, 102 mmol). Luego se añadió 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (20,1 g, 128 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 20-25° C y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (120 ml) y se diluyó con EtOAc (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (90 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (60 ml) sucesivamente, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

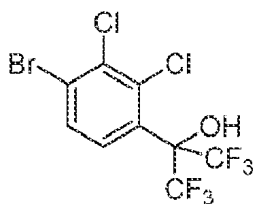
55

Producto Intermedio 2

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

60

65



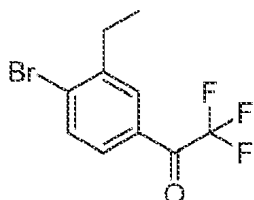
5
10
15
A una solución de 1-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,99 g, 6,18 mmol, Producto intermedio 2, paso a) y TMSCF_3 (4,38 g, 30,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió una solución de TBAF (2,45 g, 9,27 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0°C , y la solución se agitó a temperatura 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 hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Síntesis alternativa del Producto intermedio 2

20
25
A un matraz se añadió 1-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (10,0 g, 31,1 mmol, Producto intermedio 2, paso a), THF (10 ml) y TMSCF_3 (22,1 g, 155 mmol). Esta mezcla se agitó y se enfrió a -15 - 10°C , y se añadió gota a gota TBAF (14,3 g, 46,6 mmol) en THF (40 ml). Luego, la reacción se inactivó con HCl acuoso 2 N (78 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) sucesivamente, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió con heptano (50 ml) y se añadió DABCO (1,7 g, 15,2 mmol) en una porción. 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 al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido marrón.

Producto Intermedio 3: Paso a

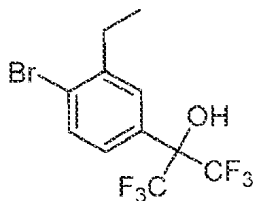
1-(4-bromo-3-etilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol



35
40
45
A una solución de 4-bromo-3-etilbenzoato de metilo (1,0 g, 4,11 mmol) y TMSCF_3 (901 mg, 6,17 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se añadió lentamente TBAF (65,3 mg, 0,250 mmol) a 0°C , y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y luego se calentó a 50°C durante 1 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl acuoso 1 N y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo.

Producto Intermedio 3

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

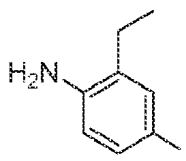


50
55
60
A una solución de 1-(4-bromo-3-etilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,63 g, 4,11 mmol, Producto intermedio 3, paso a) y TMSCF_3 (901 mg, 6,17 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió lentamente TBAF (65,3 mg, 0,25 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución resultante se inactivó con HCl acuoso 1 N y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

65 Síntesis alternativa del producto intermedio 3: Paso aa

2-etil-4-yodoanilina

5



10

15

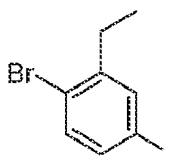
Se añadió yodo (46,0 g, 181 mmol) en porciones a una solución de 2- etilanilina (20,0 g, 165 mmol), NaHCO₃ (24,0 g, 286 mmol), MeOH (150 ml) y H₂O (150 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente antes de verterla en agua (250 ml) y extraerla con EtOAc (300 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 50/1) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis alternativa del producto intermedio 3: Paso bb

20

1-bromo-2-etil-4-yodobenceno

25



30

35

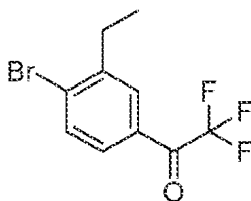
Se añadió gota a gota *tert*-butil nitrito (8,0 g, 78 mmol) a una solución que consistía de 2-etil-4-yodoanilina (16 g, 65 mmol, Producto intermedio 3, paso aa), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (14,6 g, 77,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (41,7 g, 129 mmol), CuBr₂ (13 mg, 0,059 mmol) y acetonitrilo (150 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de verterla en agua (250 ml) y extraerla con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis alternativa del producto intermedio 3: Paso cc

40

1- (4-Bromo-3-etilfenil) -2,2,2-trifluoroetanona

45



50

55

Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl•LiCl (5,9 ml, 1,3 M en THF, 7,7 mmol) a una solución de 1-bromo-2-etil-4-yodobenceno (2,0 g, 6,4 mmol, producto intermedio 3, paso bb) y THF anhidro (30 ml) a -78° C. La mezcla resultante se agitó a -78° C durante 10 minutos y luego se trató con 2,2,2- trifluoro- *N*-metoxi- *N*-metilacetamida (2,0 g, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente bajo N₂ antes de verterla en agua (50 ml) y extraerla con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 50/1) para proporcionar el compuesto del título.

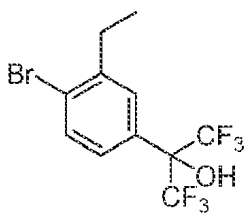
Síntesis alternativa del producto intermedio 3

60

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

65

5



10

15

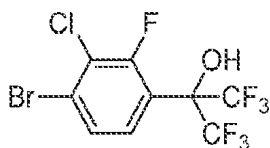
Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (32 ml, 1 M en THF, 32 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-3-etilfenil)-2,2,2-trifluoroetanona (6,0 g, 21 mmol, producto intermedio 3, paso cc), trimetil(trifluorometil)silano (15,2 g, 107 mmol) y THF anhidro (100 ml) a -15°C . La mezcla resultante se agitó durante 16 h con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de verterla en agua (100 ml) y extraerla con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 50/1) para proporcionar el compuesto del título.

Producto Intermedio 3/1

20

2-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

25



30

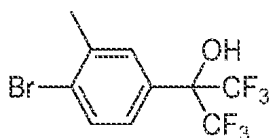
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 3, usando en el paso a 4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromo-3-etilbenzoato de metilo.

Producto Intermedio 3/2

35

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

40



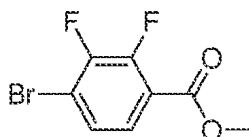
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 3, utilizando en el paso a 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en lugar de 4-bromo-3-etilbenzoato de metilo.

Producto intermedio 3/3: Paso a

45

4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo

50



55

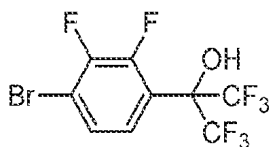
A una solución de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (10,6 g, 44,7 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió gota a gota SOCl_2 (10 ml, 137 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y luego se eliminó el solvente *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc, 1/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

Producto intermedio 3/3

2-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoreprepan-2-ol

65



5

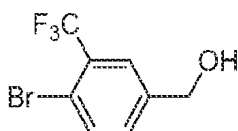
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 3, usando en el paso a 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (Producto intermedio 3/3, paso a) en lugar de 4-bromo-3-etilbenzoato de metilo.

10

Producto intermedio 4: Paso a

(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol

15



20

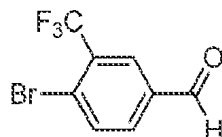
A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 7,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH₄ (403 mg, 10,6 mmol) a 0° C bajo N₂. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (0,4 ml), NaOH acuoso al 15% (0,4 ml) y agua (1,2 ml) a 0° C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

25

Producto intermedio 4: Paso b

4-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído

30



35

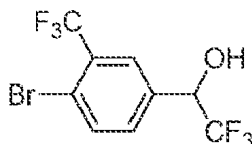
A una solución de (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol (1,5 g, bruto, Producto intermedio 4, paso a) en DCM (10 ml) se le añadió Dess-Martin-periodinano (3,7 g, 8,82 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

40

Producto intermedio 4: Paso c

1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

45



50

A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído (1,5 g, bruto, Producto intermedio 4, paso b) en THF (15 ml) se le añadió TMSF₃ (1,30 g, 9,15 mmol) y CsF (90 mg, 0,59 mmol) a 0° C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de la reacción se le añadió HCl acuoso 1 N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

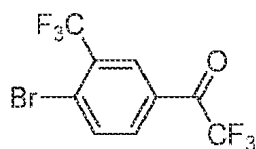
55

60

Producto intermedio 4: Paso d

1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

65



5

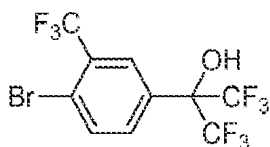
A una solución de 1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (900 mg, 2,78 mmol, Producto intermedio 4, paso c) en DCM (20 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (1,8 g, 4,17 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

10

Producto intermedio 4

15

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



20

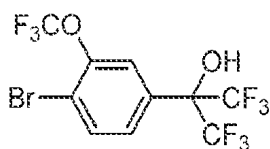
A una solución de 1-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (800 mg, 2,49 mmol, Producto intermedio 4, paso d) en THF (6 ml) se le añadió TMSCF₃ (723 mg, 4,98 mmol) y CsF (38 mg, 0,25 mmol) a 0° C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de la reacción se le añadió HCl acuoso 1 N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

25

30

Producto intermedio 4/1

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



35

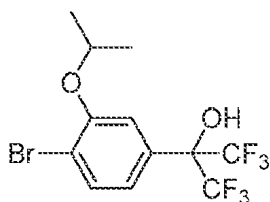
40

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 4, usando en el paso a 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoato de metilo en lugar de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.

Producto intermedio 4/2

45

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



50

55

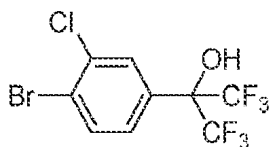
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 4, usando en el paso a 4-bromo-3-(isopropoxi)benzoato de metilo en lugar de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.

Producto intermedio 4/3

60

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

65

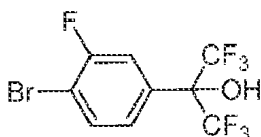


5

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 4, comenzando en el paso c con 4-bromo-3-clorobenzaldehído en lugar de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído.

10 **Producto intermedio 4/4**

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

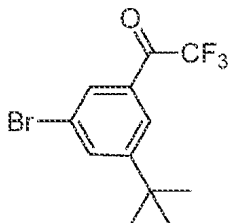


15

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 4, comenzando en el paso c con 4-bromo-3-fluorobenzaldehído en lugar de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzaldehído.

Producto intermedio 5: Paso a

25 **1-(3-bromo-5-(*terc*-butil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol**



30

35

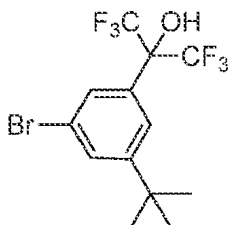
A una solución de 1,3-dibromo-5-(*terc*-butil)benzene (5,84 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en THF, 10,0 ml, 25,0 mmol) a -78° C bajo nitrógeno y la solución se agitó durante 40 minutos. Luego, se añadió lentamente 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (3,93 g, 25,0 mmol) a esta temperatura y la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC (PE) y luego HPLC-preparativa para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

40

Producto intermedio 5

45

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



50

55

A una solución de 1-(3-bromo-5-(*terc*-butil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (3,77 g, 12,2 mmol; Producto intermedio 5, paso a) y (trifluorometil)trimetilsilano (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 TMSF₃ (1,00 ml, 6,44 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 2 h, se diluyó con HCl acuoso 2 N, se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC (PE/EtOAc = 10/1) y luego HPLC-preparativa para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

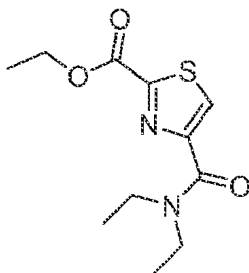
60

65

Producto intermedio 6: Paso a**4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de etilo**

5

10



15

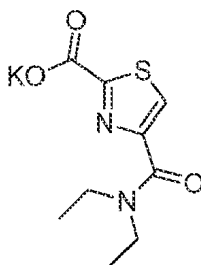
Una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (3,60 g, 1,79 mmol), dietilamina (5,6 ml, 54,0 mmol) y HATU (8,17 g, 2,15 mmol) en DMF (20,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

20

Producto intermedio 6: Paso b**4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de potasio**

25

30



35

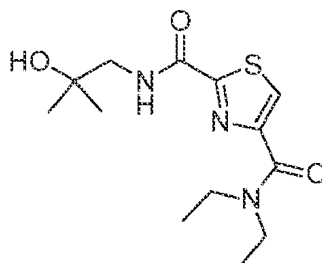
A una solución de 4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de etilo (2,56 g, 10,0 mmol, Producto intermedio 6, paso a) en una mezcla de EtOH (25 ml) y H₂O (5 ml) se añadió KOH (1,12 g, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró hasta la sequedad, y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título bruto como un sólido amarillo.

40

Producto intermedio 6***N*⁴,*N*⁴-dietil-*N*²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida**

45

50



55

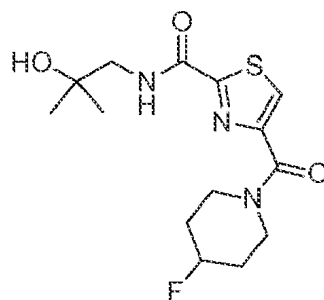
Una mezcla de 4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de potasio (2,71 g, 10,0 mmol, Producto intermedio 6, paso b), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (981 mg, 11,0 mmol), HATU (4,20 g, 11,0 mmol) y DIPEA (2,58 g, 20,0 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

Producto intermedio 6/1

65

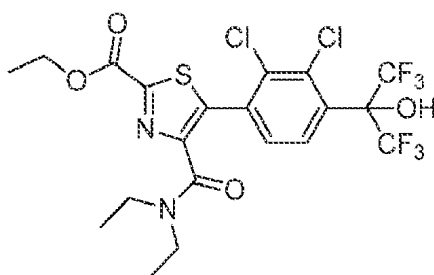
4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 6, usando en el paso a 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina.

Producto intermedio 7: Paso a

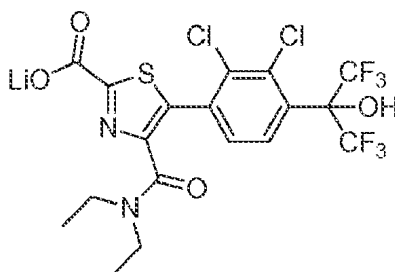
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)thiazol-2-carboxilato de etilo



Una solución de 4-(dietilcarbamoil)thiazol-2-carboxilato de etilo (720 mg, 2,80 mmol, Producto intermedio 6, paso a), 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,0 g, 2,6 mmol, Producto intermedio 2), KOAc (501 mg, 5,10 mmol), Pd(OAc)₂ (115 mg, 0,512 mmol) y PPh₃ (267 mg, 1,02 mmol) en DMF (10,0 ml) se calentó bajo argón a 115° C (temperatura interna) durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se repartió entre EtOAc y H₂O, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro.

Producto intermedio 7

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)thiazol-2-carboxilato de litio



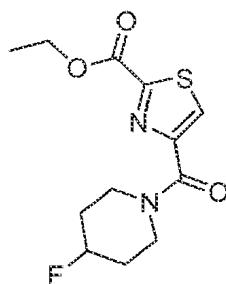
A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)thiazol-2-carboxilato de etilo (1,14 g, 2,01 mmol, Producto intermedio 7, paso a) en una mezcla de MeOH (2 ml), THF (10 ml) y H₂O (2 ml) se añadió LiOH·H₂O (186 mg, 4,42 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se concentró hasta la sequedad, se trituroó con Et₂O y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Producto intermedio 8: Paso a

4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxilato de etilo

5

10



15

20

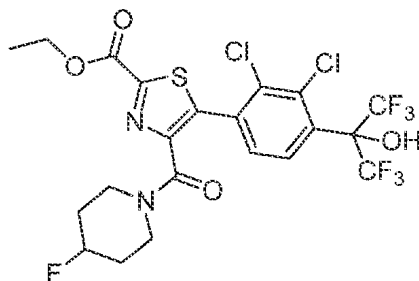
Una solución de ácido 2- (etoxicarbonil)thiazol- 4- carboxílico (2,01 g, 10,0 mmol), clorhidrato de 4-fluoropiperidina (1,54 g, 11,0 mmol), HATU (4,18 g, 11,0 mmol) y DIPEA (3,87 g, 30,0 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (x 3) y salmuera consecutivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 8/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 8: Paso b

25

5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)4- (4- fluoropiperidina- 1- carbonil)thiazol- 2- carboxilato de etilo

30



35

40

45

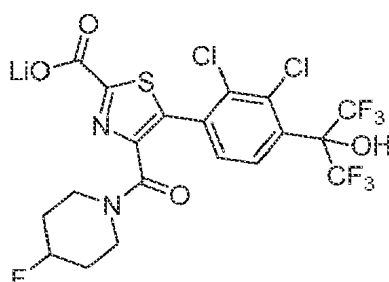
Una solución de 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxilato de etilo (286 mg, 1,00 mmol, Producto intermedio 8, paso a), 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (392 mg, 1,00 mmol, Producto intermedio 2), PPh₃ (300 mg, 1,14 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,041 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 90° C durante la noche antes de enfriarse a temperatura ambiente. La solución resultante se repartió entre EtOAc y H₂O, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 8

50

5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)4- (4- fluoropiperidina- 1- carbonil)thiazol- 2- carboxilato de litio

55



60

65

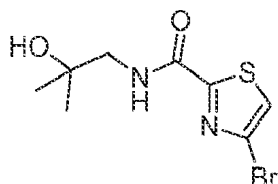
A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 2,0 mmol, Producto intermedio 8, paso b) en MeOH/H₂O (10 ml/1 ml) se le añadió LiOH (169 mg, 4,02 mmol) a 0° C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró hasta la sequedad y se suspendió en Et₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se

filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Producto intermedio 9: Paso a

5 **4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida**

10



15 A una solución de ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico (50 g, 240 mmol) en DMF (350 ml) se le añadió HOBt (38,9 g, 288 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de 1-amino-2-metil-propan-2-ol (23,5 g, 270 mmol). La mezcla se enfrió a 0° C y se añadieron EDCI (69,0 g, 360 mmol) y TEA (72,8 g, 720 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y luego se concentró hasta la sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

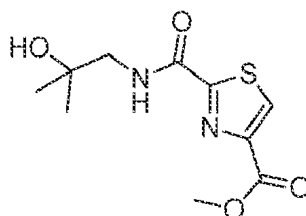
20

Producto intermedio 9: Paso b

25

2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo

30



35 A una solución de 4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (46,0 g, 165 mmol, Producto intermedio 9, paso a) y TEA (49,9 g, 494 mmol) en MeOH (1000 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (5,0 g, 6,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de monóxido de carbono (5 MPa) durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

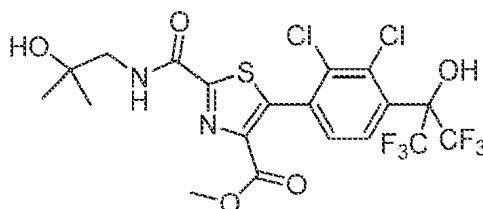
40

Producto intermedio 9: Paso c

45

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo

50



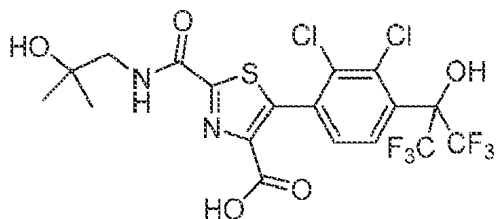
55

60 Una solución de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,71 g, 6,96 mmol, Producto intermedio 2), 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,9 mmol, Producto intermedio 9, paso b), KOAc (760 mg, 7,74 mmol), Pd(OAc)₂ (87 mg, 0,39 mmol) y PPh₃ (1,11 g, 4,26 mmol) en DMF (15 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó a 115° C durante la noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 4/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

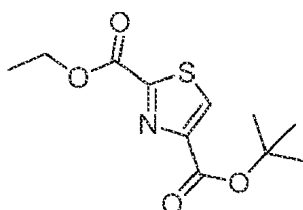
60

Producto intermedio 9

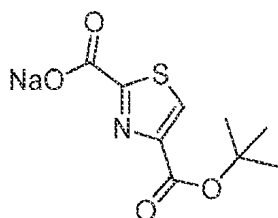
65 **Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)**

carbamoil)tiazol-4-carboxílico

A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 54,7 mmol, Producto intermedio 9, paso c) en MeOH/H₂O (300 ml/30 ml) se añadió KOH (6,10 g, 109 mmol) a 0° C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta la sequedad. Se añadió agua (100 ml), el pH se ajustó a 1~2 con HCl acuoso 1 N a 0° C, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

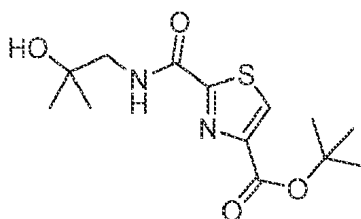
Producto intermedio 10: Paso a**2-etil tiazol-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo**

Una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (14,4 g, 70,0 mmol) en alcohol *terc*-butílico (127 ml, 1,33 mol) y piridina (38,9 ml, 481 mmol) se enfrió a 0° C en una baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (31,3 g, 164 mmol) en una porción, y la reacción se agitó durante aproximadamente 7 días a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y solución de K₂CO₃ acuosa saturada y se agitó durante 30 minutos, dando como resultado una mezcla bifásica de color marrón oscuro. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con K₂CO₃ saturado acuoso (x 2) y salmuera consecutivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 4/1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro.

Producto intermedio 10: Paso b**4-(terc-butoxicarbonil)tiazol-2-carboxilato de sodio**

Una solución de 2-etil tiazol-2,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo (13,7 g, 53,2 mmol, Producto intermedio 10, paso a) en tetrahidrofurano (200 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 M (50 ml), y la solución resultante marrón rojiza oscura se calentó a 50° C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título en bruto como un sólido blanquecino.

Producto intermedio 10**2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de terc-butilo**



5
10 Una solución de 4-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-2-carboxilato de sodio (13,7 g, 53,2 mmol, Producto intermedio 10, paso b), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (6,24 g, 70,0 mmol) DIPEA (20,6 g, 160 mmol) y HATU (28,0 g, 76,0 mmol) en DMF (500 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 6/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

15 **Producto intermedio 11: Paso a**

1-benzhidril-3-hidroxiacetidina-3-carbonitrilo



30 A una solución de 1-benzhidrilacetidina-3-ona (1,2 g, 5,0 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y agua (10 ml) se añadieron NaHCO₃ (0,84 g, 10,0 mmol) y KCN (0,4 g, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

35 **Producto intermedio 11: Paso b**

1-benzhidril-3-hidroxiacetidina-3-carboxilato de metilo



50 A una solución de 1-benzhidril-3-hidroxiacetidina-3-carbonitrilo (1,0 g, 4,2 mmol, Producto intermedio 11, paso a) en MeOH (25 ml) se añadió HCl concentrado (10 ml) gota a gota a 0° C. La mezcla se agitó a 80° C durante 3 h y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

55 **Producto intermedio 11: Paso c**

1-Benzhidril-3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidina-3-ol



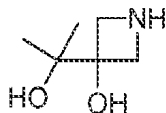
65 A una solución de 1-benzhidril-3-hidroxiacetidina-3-carboxilato de metilo (0,80 g, 2,7 mmol, Producto intermedio 11, paso b) en THF (8 ml) se le añadió gota a gota CH₃MgCl (3,6 ml, 11 mmol, 3 M en éter) a 0° C. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se

inactivó con NH₄Cl saturado acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 Producto intermedio 11

3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidín-3-ol

10



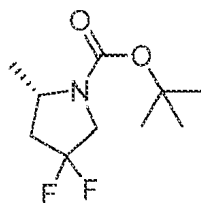
15 A una solución de 1-benzhidril-3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidín-3-ol (0,3 g, 1 mmol, Producto intermedio 11, paso c) en MeOH (30 ml) se añadió Pd/C (0,2 g, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y los sólidos se lavaron con metanol. Los filtrados combinados se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

20

Producto intermedio 12: Paso a

(S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



30

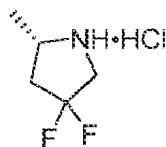
35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió DAST (0,60 ml, 4,4 mmol) a una solución agitada de 2-metil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (420 mg, 2,10 mmol) en DCM (5,0 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 70/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

40

Producto intermedio 12

Clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina

45



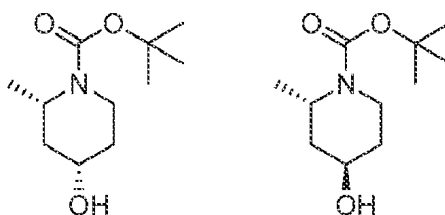
50

55 A una solución de 4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (250 mg, 1,13 mmol, Producto intermedio 12, paso a) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml, 20,0 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido rojo.

Producto intermedio 13: Paso a

60 4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo y 4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de (2S,4R)-*tert*-butilo

65

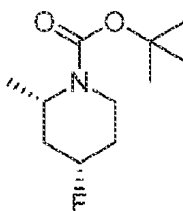


5

10 A una solución de 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (4,0 g, 19 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió NaBH₄ (1,04 g, 28,1 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para dar el isómero (*2S,4S*) como un aceite incoloro y el isómero (*2S,4R*) como un aceite incoloro.

15 **Producto intermedio 13: Paso b**

4-fluoro-2-metilpiperidina-1-carboxilato de (*2S,4S*)-*tert*-butilo



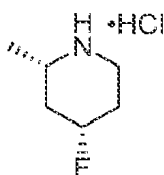
20

25

30 A una solución de 4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de (*2S,4R*)-*tert*-butilo (200 mg, 0,930 mmol, Producto intermedio 13, paso a) en DCM (5 ml) se añadió lentamente DAST (225 mg, 1,40 mmol) a -78° C y la solución se agitó a -78° C durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado a 0° C, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

35 **Producto intermedio 13**

Clorhidrato de (*2S,4S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina



40

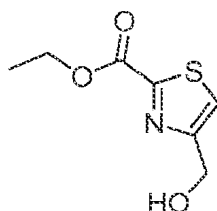
45

50 A una solución de 4-fluoro-2-metilpiperidina-1-carboxilato de (*2S,4S*)-*tert*-butilo (70 mg, 0,32 mmol, Producto intermedio 13, paso b) en Et₂O (5 ml) se le añadió HCl/Et₂O (15 ml, 2 M) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

50

Producto intermedio 14: Paso a

4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo



55

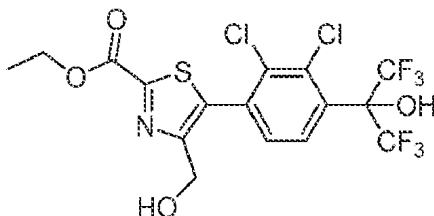
60

65 Una mezcla de 1-bromo-3-hidroxiopropan-2-ona (3,0 g, 20 mmol) en dioxano anhidro (100 ml) se trató con 2-amino-2-tioacetato de etilo (2,7 g, 20 mmol) durante 2 h a 50° C, y luego se concentró hasta la sequedad a 50° C

para producir un sólido amarillo seco. El producto bruto se disolvió en Na₂CO₃ acuoso saturado (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó luego a pH = 2 con HCl acuoso concentrado, dando como resultado la formación de un precipitado. Esta suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido rojo-marrón.

Producto intermedio 14: Paso b

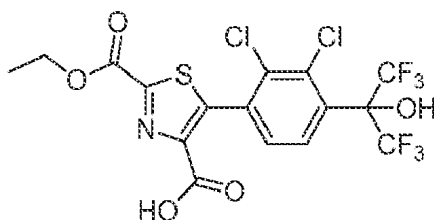
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo



A una solución de 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,78 mmol, Producto intermedio 14, paso a) en DMF (10 ml) se le añadió 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (335 mg, 0,86 mmol, Producto intermedio 2), KOAc (153 mg, 1,56 mmol), PPh₃ (225 mg, 0,86 mmol) y Pd(OAc)₂ (35 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a 110° C bajo N₂ durante la noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 14: Paso c

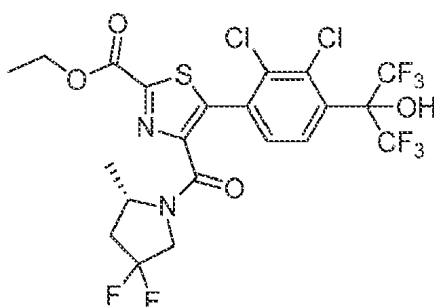
Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico



A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,30 mmol; Producto intermedio 14, paso b) en CH₃CN (3 ml) y H₂O (1,5 ml) se añadieron diacetato de yodobenceno (339 mg, 1,05 mmol) y TEMPO (47 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se concentró hasta la sequedad y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 14

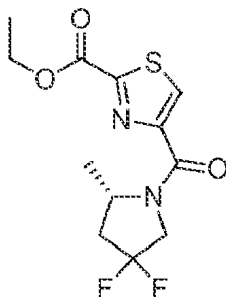
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo



A una solución de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol; Producto intermedio 14, paso c) en DMF (5 ml) se añadieron clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (31 mg, 0,19 mmol; Producto intermedio 12), TEA (30 mg, 0,29 mmol) y HATU (148 mg, 0,473 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 15: Paso a

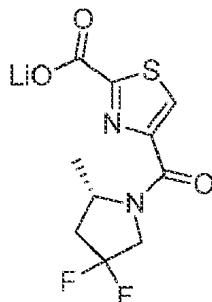
4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo



A una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (689 mg, 3,43 mmol) y clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (540 mg, 3,43 mmol, Producto intermedio 12) en DMF (10 ml) se añadieron TEA (693 mg, 6,86 mmol) y HATU (2,6 g, 6,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 15: Paso b

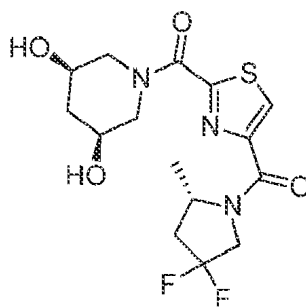
(S)4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio



A una solución de 4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo (500 mg, 1,6 mmol, Producto intermedio 15, paso a) en MeOH (4 ml) y se añadió agua (2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (36 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 15

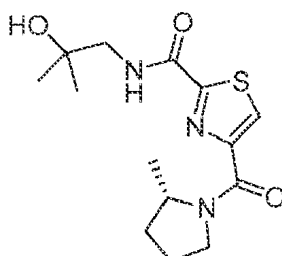
((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)(2-((3R,5S)-3,5-dihidroxi piperidina-1-carbonil)tiazol-4-il)metanona



A una solución de (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpiperolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio (400 mg, Producto intermedio 15 en bruto, paso b) y clorhidrato de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol (215 mg, 1,4 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron TEA (212 mg, 2,10 mmol) y HATU (1,0 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 15/1

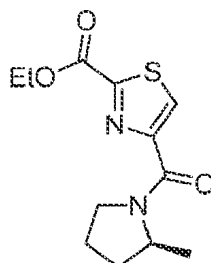
(S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 15 usando en el paso a (S)-2-metilpiperolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpiperolidina y en el paso final 1-amino-2-metilpropano-2-ol en lugar de clorhidrato de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol.

Síntesis alternativa de Producto intermedio 15/1: Paso a

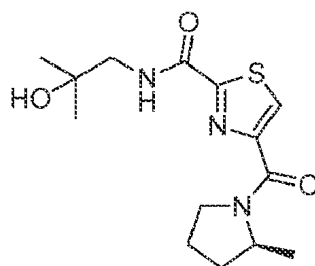
4-(2-metilpiperolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo



Se añadió (S)-2-metilpiperolidina (14,0 g, 164 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (10 ml) a una mezcla de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (38,7 g, 192 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (320 ml) a 0° C. Luego, se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritofosfina (140 ml, 220 mmol) seguido de la adición de DIPEA (57,0 ml, 331 mmol). Después de 2 h de agitación, la mezcla se vertió en 300 ml de una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo parduzco.

Síntesis alternativa de Producto intermedio 15/1: Paso b

(S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



5

10

15

20

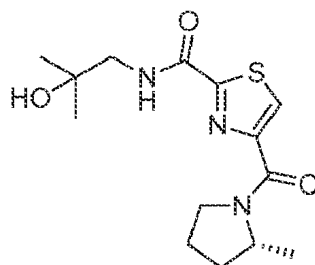
Se añadió EtOH (440 ml) a una mezcla de 4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxilato de (S)-etilo (40,0 g, 149 mmol, Producto intermedio 15/1, paso a) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (42,4 g, 475 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentró hasta la sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron a través de Celite®, se concentraron hasta la sequedad y se purificaron mediante FCC sobre gel de sílice (MeOH del 0 al 10% en DCM) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. La trituración del producto con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 15/2

(R)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxamida

25

30



35

El compuesto del título se preparó como se describe en la síntesis alternativa del Producto intermedio 15/1, usando en el paso a (R)-2-metilpirrolidina en lugar de (S)-2-metilpirrolidina.

40

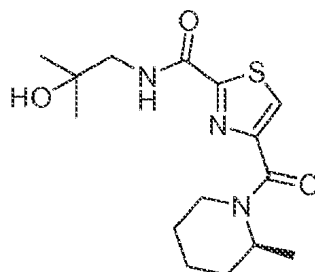
Producto intermedio 15/3

40

(S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)thiazol-2-carboxamida

45

50



55

El compuesto del título se preparó como se describe en la síntesis alternativa del Producto intermedio 15/1, usando en el paso a (S)-2-metilpiperidina en lugar de (S)-2-metilpirrolidina. La trituración del producto con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

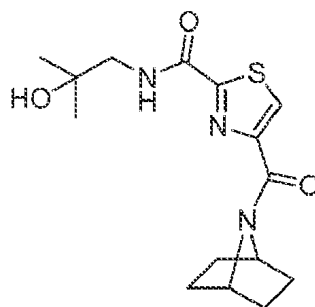
60

Producto intermedio 15/4

60

4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)thiazol-2-carboxamida

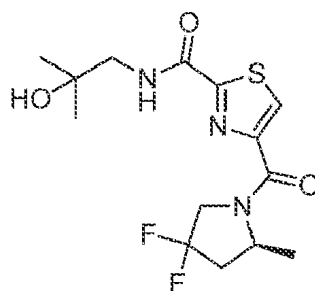
65



15 El compuesto del título se preparó como se describe en la síntesis alternativa del Producto intermedio 15/1, usando en el paso a 7-azabicyclo [2.2.1]heptano en lugar de (S)-2-metilpirrolidina.

Producto intermedio 15/5

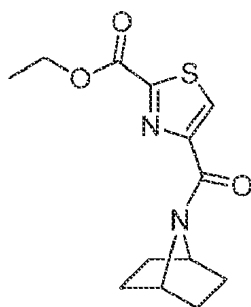
(S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



35 El compuesto del título se preparó como se describe en la síntesis alternativa del Producto intermedio 15/1, usando en el paso a clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Producto intermedio 12) en lugar de (S)-2-metilpirrolidina.

Producto intermedio 16: Paso a

4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo

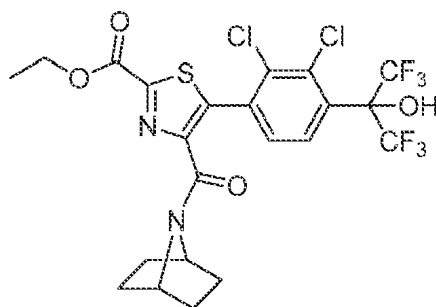


55 A una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (500 mg, 2,48 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (365 mg, 4,73 mmol), TEA (376 mg, 3,73 mmol) y HATU (1,9 g, 4,97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Producto intermedio 16

4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxilato de etilo

65



5

10

15

20

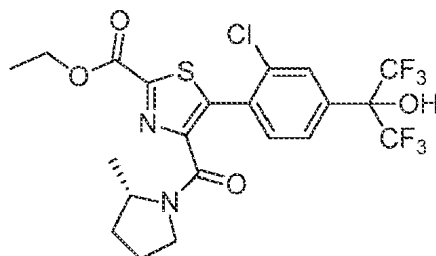
A una solución de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,78 mmol; Producto intermedio 16, paso a) en DMF (10 ml) se añadieron 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (770 mg, 1,96 mmol; Producto intermedio 2), KOAc (350 mg, 3,57 mmol), PPh₃ (510 mg, 1,96 mmol), y Pd(OAc)₂ (80 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 110° C bajo N₂ durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y se purificaron mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) y luego por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 16/1

25

5-(2-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo

30



35

40

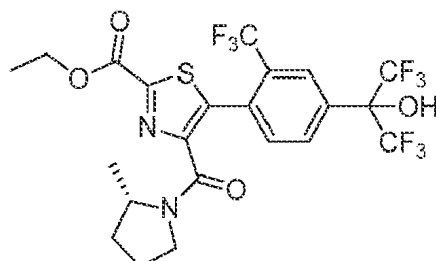
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 16 usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano y en el paso final 2-(4-bromo-3-clorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4/3) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Producto intermedio 16/2

45

5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo

50



55

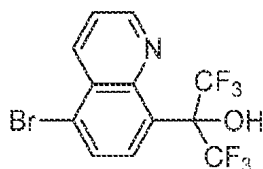
60

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 16 usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano y en el paso final 2-(4-bromo-3-(trifluorometilo)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Producto intermedio 17

65

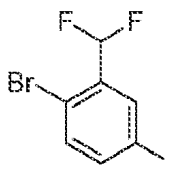
2-(5-bromoquinolin-8-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



A una mezcla de 8-bromoquinolina-5-carboxilato de metilo (212 mg, 0,800 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,35 ml, 2,4 mmol) en THF (4 ml) a 4° C se añadió CsF (28 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 4° C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 días, se añadió solución acuosa de HCl 1,0 N y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, EtOAc al 10-40% en heptanos) para dar el compuesto del título.

Producto intermedio 18: Paso a

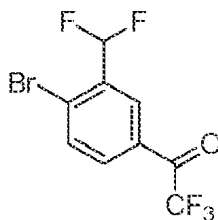
1-bromo-2-(difluorometil)-4-yodobenceno



Se añadió DAST (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 inactivarla 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 hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 18: Paso b

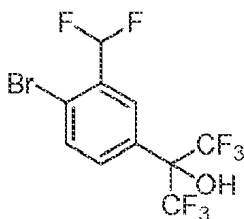
1-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (194 ml, 1,3 M en THF, 252 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-yodobenceno (70,0 g, 210 mmol, Producto intermedio 18, 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 inactivarla con solución acuosa saturada de NH₄Cl (600 ml) y extraerla con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 18

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



5

10 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, Producto intermedio 18, paso b), trimetil(trifluorometil)silano (223 g, 1,6 mol) y THF anhidro (100 ml) a -15° C. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -15° C a -10° C durante 30 minutos y durante 2 h con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente antes de inactivarla con HCl acuoso 2 N (400 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título.

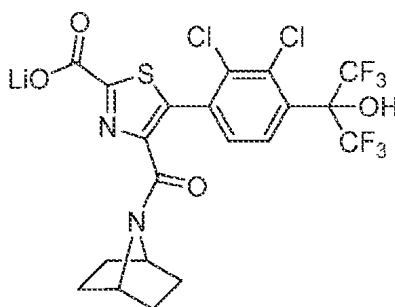
15

20 Producto intermedio 19

20

4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxilato de litio

25



30

35

40 A una solución de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,17 mmol, Producto intermedio 16) en MeOH (2 ml) se añadió LiOH·H₂O (11 mg, 0,26 mmol) y H₂O (2 ml). Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

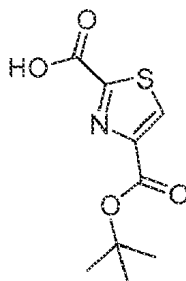
40

45 Producto intermedio 20: Paso a

45

Ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)tiazol-2-carboxílico

50



55

60 A una solución de 2-etil tiazol-2,4-dicarboxilato de 4-*tert*-butilo (165 mg, 0,64 mmol, Producto intermedio 10, paso a) en EtOH (5 ml) se añadió LiOH acuoso (1 ml, 0,5 N) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el solvente, se ajustó el residuo a pH <2 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

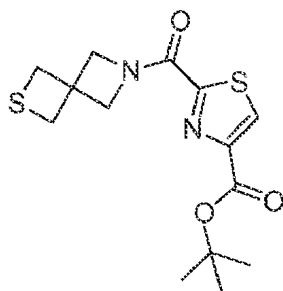
60

65 Producto intermedio 20: Paso b

2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

65

5



10

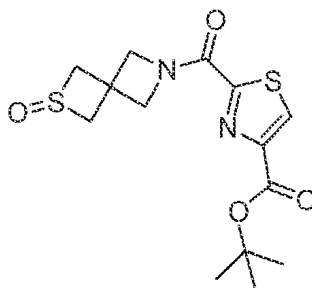
15

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 20, pasos a y b, usando en el paso b 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano en lugar de tiomorfolina.

Producto intermedio 20/1: Paso b

2-(2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo

20



25

30

35

A una solución de 2-(2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (471 mg, 1,45 mmol, Producto intermedio 20/1, paso a) en DCM (20 ml) se añadió *m*-CPBA (249 mg, 1,45 mmol, 85%) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHSO₃, se lavó con NaHCO₃ acuoso 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 hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

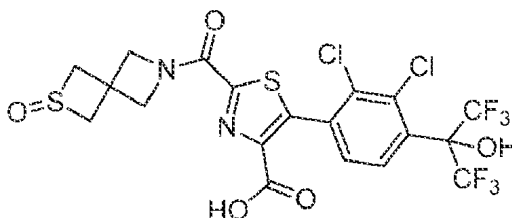
40

Producto intermedio 20/1

40

Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-carboxílico

45



50

55

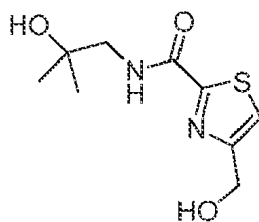
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 20, pasos c y paso final, usando en el paso c 2-(2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (Producto intermedio 20/1, paso b) en lugar de 2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo.

Producto intermedio 21: Paso a

60

***N*-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxamida**

65



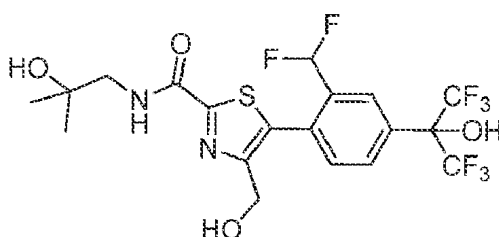
5

10 El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 10, paso b y el paso final, usando 4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxilato de etilo en lugar de 2-etil thiazol-2,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo.

Producto intermedio 21: Paso b

15 **5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxamida**

20



25

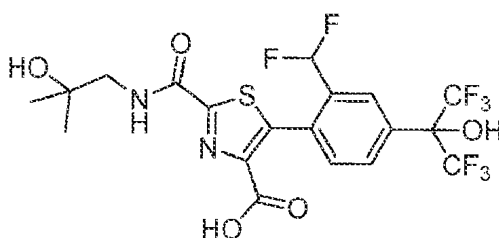
Una solución de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (373 mg, 1,00 mmol, Producto intermedio 18), N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxamida (401 mg, 1,00 mmol, Producto intermedio 21, paso a), K₂CO₃ (276 mg, 2,00 mmol), Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,20 mmol), PCy₃-HBF₄ (73 mg, 0,20 mmol) y PivOH (13 mg, 0,13 mmol) en DMA (5,0 ml) se calentó bajo argón a 105° C durante la noche. La mezcla se enfrió 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, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

35

Producto intermedio 21

40 **Ácido 5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoyl)thiazol-4-carboxílico**

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 14, paso c usando 5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 21, paso b) en lugar de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)thiazol-2-carboxilato de etilo.

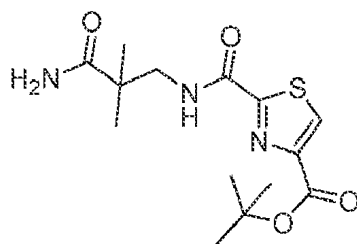
55

Producto intermedio 22: Paso a

60 **2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoyl)thiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo**

60

65



5

10

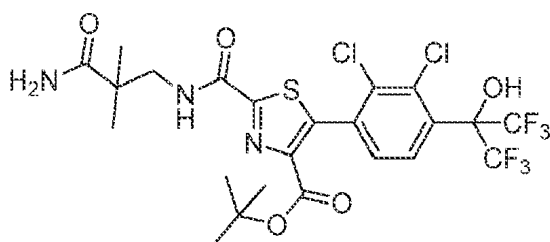
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 20, paso b, usando 3-amino-2,2-dimetilpropanamida en lugar de tiomorfolina.

Producto intermedio 22: Paso b

15

2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

20



25

30

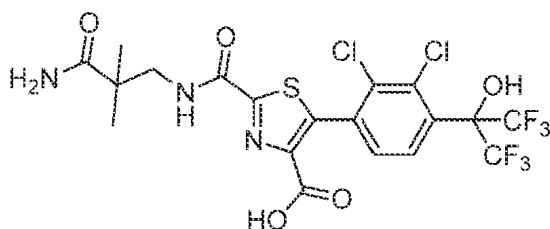
El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 20, paso c usando 2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 22, paso a) en lugar de 2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo.

Producto intermedio 22

35

Ácido 2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-4-carboxílico

40



45

50

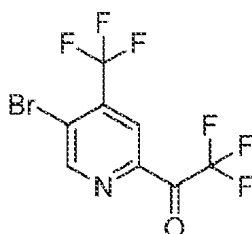
El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Producto intermedio 20 usando 2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 22, paso b) en lugar de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(tiomorfolina-4-caibonil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo.

Producto intermedio 23: Paso a

55

1-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona

60

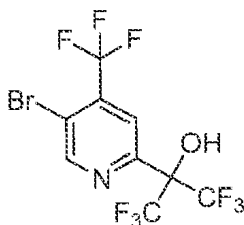


65

Una solución de 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)piridina (3,5 g, 9,95 mmol) en tolueno (30 ml) se enfrió a -78° C. Luego, se añadió *n*-BuLi (4,14 ml, 9,95 mmol, 2,5 M en THF) y la mezcla resultante se agitó a -78° C durante 30 minutos. Luego se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,7 g, 11,94 mmol) y la mezcla se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1/50 a 1/20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Producto intermedio 23

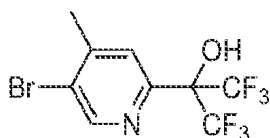
2-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



Una solución de 1-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (1,2 g, 3,73 mmol, Producto intermedio 23, paso a) y TMSCF₃ (2,65 g, 18,64 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a -10° C. Luego, se añadió una solución de TBAF (974 mg, 3,73 mmol) en THF (10 ml) seguido inmediatamente de la adición de HCl acuoso 1 N (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml), luego se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio 23/1

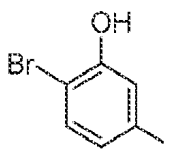
2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 23, usando en el paso a 5-bromo-2-yodo-4-metilpiridina en lugar de 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)piridina.

Producto intermedio 24: Paso a

2-bromo-5-yodofenol

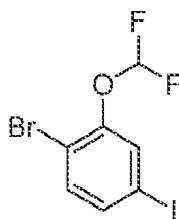


Se añadió gota a gota una solución que consistía de tribromoborano (52,8 g, 211 mmol) y DCM (200 ml) a una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (33,0 g, 105 mmol) y DCM (200 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó con calentamiento gradual a temperatura ambiente durante 16 h antes de verterla en agua (500 ml) y extraerla con DCM (450 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el producto del título bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/01 a 02/01) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 24: Paso b

1-bromo-2-(difluorometoxi)4-yodobenceno

5



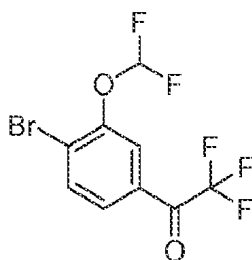
10 Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de difluorometilo (40 g, 200 mmol) a una solución de 2-bromo-5-yodofenol (29,0 g, 97,0 mmol, Producto intermedio 24, paso a), KOH acuoso (228 ml, 8 M, 1.82 mol), y MeCN (250 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de verterla en agua (1 l) y extraerla con DCM (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título.

15

Producto intermedio 24: Paso c

1-(4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona

20



25

30 Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (62 ml, 1,3 M en THF, 81 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-yodobenceno (24 g, 67 mmol, Producto intermedio 24, paso b) y THF anhidro (200 ml) a -78° C. La mezcla resultante se agitó a -78° C durante 10 minutos y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (13 g, 81 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78° C durante 4 h antes de inactivarla con MeOH (5 ml) a una temperatura de -10° C a 5° C. Luego, la mezcla resultante se agitó a 20° C durante 5 minutos antes de verterla en NH₄Cl acuoso saturado (200 ml) y extraerla con EtOAc (250 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el producto bruto, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

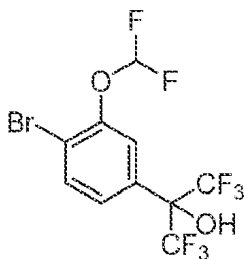
35

40

Producto intermedio 24

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

45



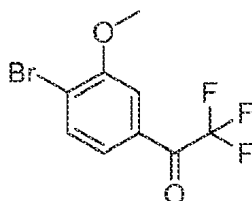
50

55 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (94 ml, 1 M en THF, 94 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona (20 g, 63 mmol, Producto intermedio 24, paso c), trimetil(trifluorometil)silano (44,6 g, 314 mmol) y THF anhidro (100 ml) a -15° C. La mezcla resultante se agitó a -15° C a -10° C durante 30 minutos y durante 1 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente antes de inactivarla con HCl acuoso 2 N (160 ml) y extraerla con EtOAc (250 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Synergi Max-RP de 250 x 50 mm x 10 μm (eluyente: CH₃CN y H₂O con 0,05% de NH₃ del 40% al 80%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló y luego se liofilizó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título.

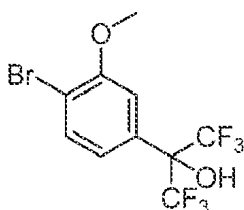
60

65

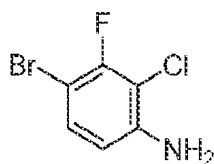
Producto intermedio 25: Paso a

1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanova

Se añadió gota a gota i -PrMgCl•LiCl (74 ml, 1,3 M en THF, 96 mmol) a una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (25 g, 80 mmol) y THF anhidro (200 ml) a -65° C. La mezcla resultante se agitó a -65° C durante 30 minutos y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (25,1 g, 160 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente bajo N_2 antes de verterla en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y extraerla con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se trituró con PE (50 ml). La suspensión se aisló mediante filtración al vacío y la torta del filtro se lavó con PE (10 ml). El secado adicional del sólido bajo presión reducida proporcionó el compuesto del título.

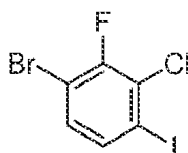
Producto intermedio 25**2-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (37 ml, 1 M en THF, 37 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanova (7,0 g, 25 mmol, Producto intermedio 25, paso a), trimetil(trifluorometil)silano (17,6 g, 124 mmol) y THF anhidro (100 ml) a -15° C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente antes de inactivarla con HCl acuoso 2 N (150 ml) y extraerla con EtOAc (150 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 26: Paso a**4-bromo-2-cloro-3-fluoroanilina**

Se añadió NBS (42,8 g, 240 mmol) a una solución de 2-cloro-3-fluoroanilina (35,0 g, 240 mmol) en DMF (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de verterla en agua (300 ml) y extraerla con EtOAc (500 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/01 a 05/01) para proporcionar el título compuesto.

Producto intermedio 26: Paso b**1-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno**



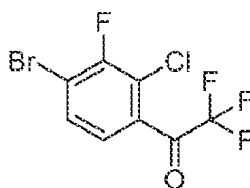
5

Una solución que consistía de NaNO_2 (24,6 g, 357 mmol), KI (71,0 g, 428 mmol), y H_2O (300 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-2-cloro-3-fluoroanilina (32,0 g, 143 mmol, Producto intermedio 26, paso a), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (86,0 g, 499 mmol) y acetonitrilo (400 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de verterla en agua (500 ml) y extraerla con EtOAc (500 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título.

15

Producto intermedio 26: Paso c**1-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanonona**

20



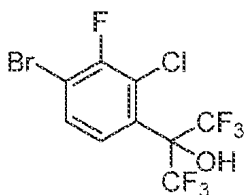
25

Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (41 ml, 1,3 M en THF, 45 mmol) a una solución de 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno (15 g, 45 mmol, Producto intermedio 26, paso b) y THF anhidro (150 ml) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (14 g, 89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente bajo N_2 antes de verterla en agua (250 ml) y extraerla con EtOAc (300 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título.

35

Producto intermedio 26**2-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**

40



45

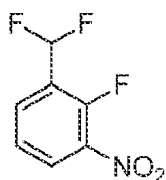
Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (83,5 ml, 1 M en THF, 83,5 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanonona (17 g, 56 mmol, Producto intermedio 26, paso c), trimetil(trifluorometil)silano (39,6 g, 278 mmol) y THF anhidro (100 ml) a -15°C . La mezcla resultante se agitó a -15°C durante 0,5 h y durante 16 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente antes de verterla en agua (150 ml) y extraerla con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 50/1) para dar un producto impuro que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Synergi Max -RP de 250 x 80 mm x $10\ \mu\text{m}$ (eluyente: 44% al 74% (v/v) CH_3CN y H_2O con TFA al 0,1%). Las fracciones puras se combinaron y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en H_2O (100 ml), la solución resultante se ajustó a pH = 8 usando NaHCO_3 sólido y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título.

60

Producto intermedio 27: Paso a**1-(difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno**

65

5

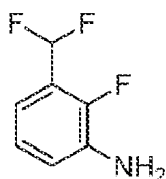


10 Se añadió DAST (40,0 g, 248 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (30,0 g, 177 mmol) y DCM (300 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de enfriarse con hielo/agua (500 ml) y extraerla con DCM (500 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el producto del título.

15 **Producto intermedio 27: Paso b**

3-(difluorometil)-2-fluoroanilina

20



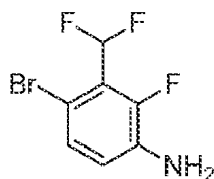
25

30 Se añadió Fe (62 g, 1,1 mol) a una solución de 1- (difluorometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (33,0 g, 105 mmol, Producto intermedio 27, paso a), NH₄Cl (5,90 g, 110 mmol), EtOH (400 ml) y H₂O (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOH (50 ml). El filtrado se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título.

35 **Producto intermedio 27: Paso c**

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

35



40

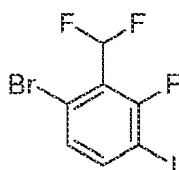
45 Se añadió NBS (32,0 g, 180 mmol) a una solución de 3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (30,5 g, 155 mmol, Producto intermedio 27, paso b) y DMF (150 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de verterla en agua (300 ml) y extraerla con DCM (300 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/01 a 05/01) para proporcionar el compuesto del título.

50

Producto intermedio 27: Paso d

1-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoro-4-yodobenceno

55



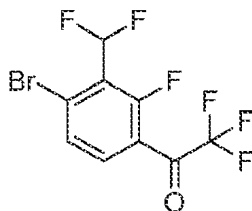
60

65 Una solución de NaNO₂ (8,60 g, 125 mmol), KI (20,8 g, 125 mmol), y H₂O (75 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoroanilina (10 g, 42 mmol, Producto intermedio 27, paso c), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (18,0 g, 105 mmol) y acetonitrilo (200 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de verterla en agua (100 ml) y extraerla con EtOAc (200 ml x 3). Los

extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título.

5 Producto intermedio 27: Paso e

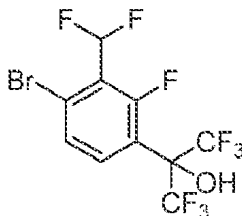
1-(4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetana



Se añadió gota a gota $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (6,0 ml, 1,3 M en THF, 7,8 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoro-4-yodobenceno (2,0 g, 5,7 mmol, Producto intermedio 27, paso d) y THF anhidro (20 ml) -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos y luego se trató con 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,4 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h y durante 2 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente bajo N_2 antes de inactivarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y extraerla con EtOAc (60 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 27

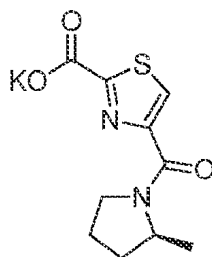
2-(4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



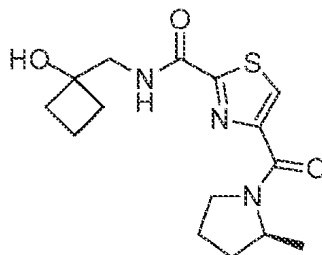
Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (7 ml, 1 M en THF, 7 mmol) a una solución de 1-(4-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetana (1,5 g, 4,7 mmol, Producto intermedio 27, paso e), trimetil(trifluorometil)silano (3,4 g, 24 mmol) y THF anhidro (20 ml) a -15°C . La mezcla resultante se agitó a -15°C a -10°C durante 30 minutos y durante 1 h con calentamiento gradual a temperatura ambiente antes de inactivarla con HCl acuoso 2 N (16 ml) y extraerla con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/01 a 06/01) para proporcionar el título compuesto.

Producto intermedio 28: Paso a

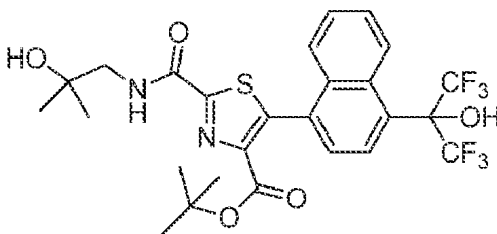
(S)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de potasio



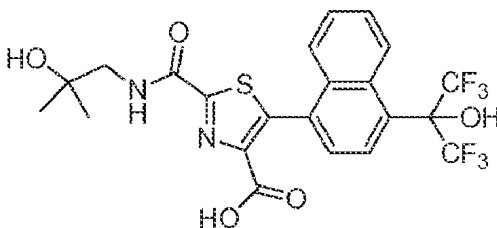
Se añadió $t\text{-BuOK}$ (13,8 g, 123 mmol) a una solución que consistía de 4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (S)-etilo (30,0 g, 112 mmol, Producto intermedio 15/1, el paso a), THF (160 ml) y H_2O (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. El THF se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). La capa acuosa se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título.

Producto intermedio 28**(S)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida**

Se añadió EDCI (4,9 g, 26 mmol) a una solución que consistía de 1-(aminometil)ciclobutanol (1,3 g, 13 mmol), (S)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de potasio (3,6 g, 13 mmol, Producto intermedio 28, paso a), HOBt (3,5 g, 26 mmol), DIPEA (6,9 ml, 39 mmol) y THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Synergi Max-RP de 250 mm x 50 mm x 10 µm (eluyente: 5% al 45% (v/v) CH₃CN y H₂O con HCOOH al 0,25%) y las fracciones puras se recogieron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y luego se liofilizó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 1: Paso a**5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)naftalen-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo**

Una solución de 2-(4-bromonaftalen-1-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (600 mg, 2,00 mmol, Producto intermedio 1), 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (746 g, 2,00 mmol, Producto intermedio 10), KOAc (392 mg, 4,00 mmol), Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,445 mmol) y PPh₃ (524 mg, 2,00 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó a 120° C durante la noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

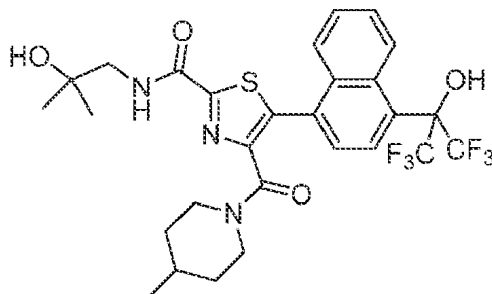
Ejemplo 1: Paso b**Ácido 5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)naftalen-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico**

A una solución de 5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)naftalen-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,338 mmol, Ejemplo 1, paso a) en MeOH (2 ml) se le añadió una solución de HCl en MeOH (3 M, 2 ml, 6,00 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró hasta la sequedad. El residuo se trituroó con hexano y se secó al

vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 1

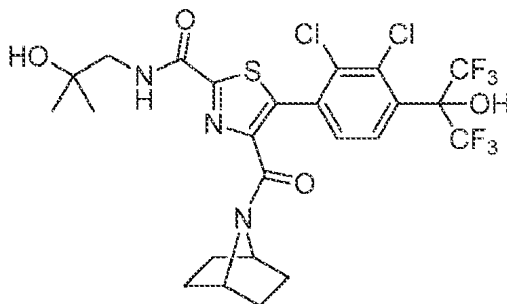
5-*(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)naftalen-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida*



Una solución de ácido 5-*(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)naftalen-1-il)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico* (179 mg, 0,337 mmol, Ejemplo 1, paso b), 4-metil-piperidina (45 mg, 0,45 mmol), DIPEA (129 mg, 1,00 mmol) y HATU (122 mg, 0,321 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 3) y salmuera consecutivamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.13-9.10 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.47-0.44 (m, 1H), -0.22-0.26 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 618.1 [M+H]⁺.

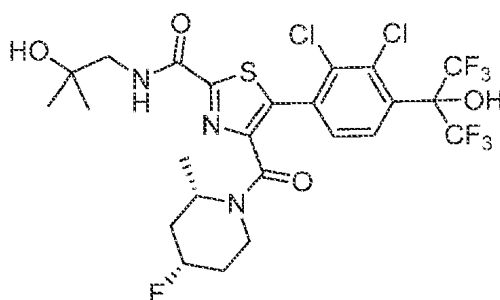
Ejemplo 2

4-*(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida*



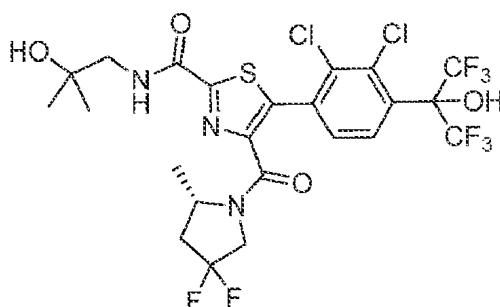
Una solución de ácido 5-*(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metil-propil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico* (200 mg, 0,36 mmol, Producto intermedio 9), clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (54 mg, 0,40 mmol), DIPEA (139 mg, 1,08 mmol) y HATU (164 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.80-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.97-1.40 (m, 8H), 1.32 (s, 6H). MS(ESI): *m/z* 634.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/1: 5-*(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((2*S*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida*



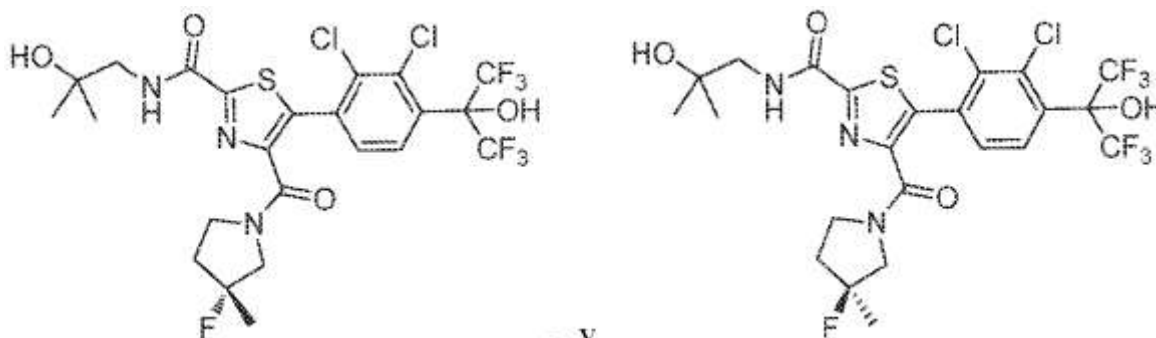
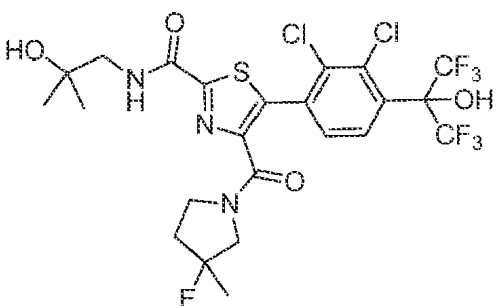
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-2-metilpiperidina (Producto intermedio 13) en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.73-7.52 (m, 2H), 5.34-3.94 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.38-3.21 (m, 1H), 2.22-1.42 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.29-0.88 (m, 5H). MS (ESI): m/z 654.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2/2: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



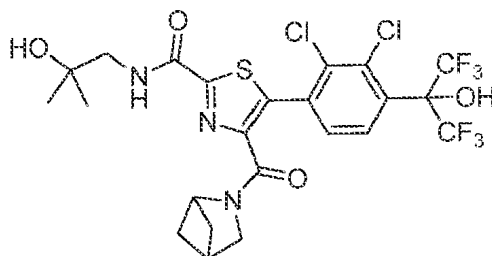
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Producto intermedio 12) en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.73 (br s, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 5.49-3.42 (m, 5H), 2.63-1.93 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 10H). MS (ESI): m/z 658.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2/3a, Ejemplo 2/3b y Ejemplo 2/3c: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



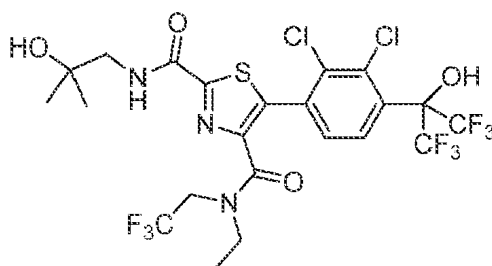
El compuesto del título, Ejemplo 2/3a, se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 3-fluoro-3-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. El Ejemplo 2/3a de racemato se separó mediante HPLC quiral (columna Chiralpak ID 4,6 x 150 mm; fase: hexano/IPA = 9:1; flujo: 1,0 ml/minuto; w = 254 nM; T = 35° C) para dar los dos enantiómeros. El primer isómero de elución era el Ejemplo 2/3b: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H). MS: m/z 640.1 [M+H]⁺. El segundo isómero de elución era el Ejemplo 2/3c: H NMR (CDCl₃, 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): m/z 640.0 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 2/4: 4- (2- azabiciclo[2.1.1]hexano- 2- carbonil)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2)- hidroxipropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida**



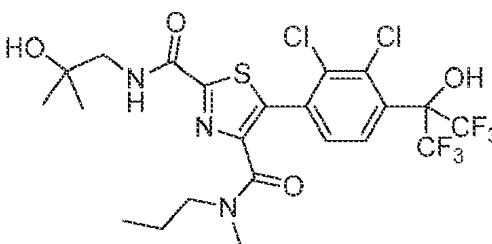
25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 2-azabiciclo[2.1.1]hexano en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.76 (br s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52- 3.45 (m, 6H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 1H). MS (ESI): m/z 620.0 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 2/5: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- N⁴- etil- N²- (2- hidroxi- 2- metilpropil)-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2,4-dicarboxamida**



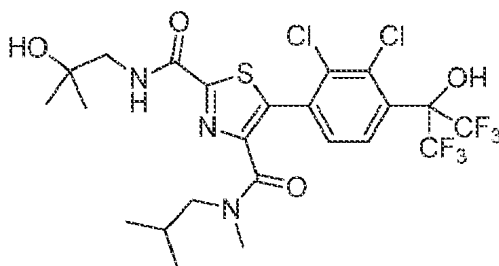
45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.24-3.38 (m, 6H), 1.89 (br s, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.18-1.13 (m, 3H). MS (ESI): m/z 664.0 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 2/6: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N²-(2-hidroxi-2-metil-propil)-N⁴-metil-N⁴-propiltiazol-2,4-dicarboxamida**



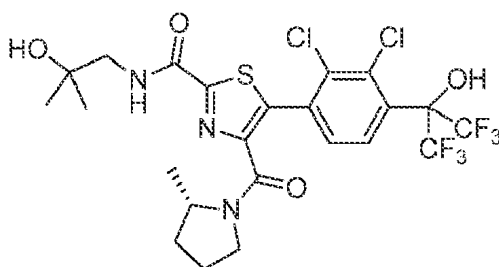
60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando N-metilpropan-1-amina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.62-7.51 (m, 3H), 5.53 (br s, 1H), 3.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.83-0.74 (m, 3H). MS (ESI): m/z 610.1 [M+H]⁺.

65 **Ejemplo 2/7: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- N²- (2- hidroxi- 2- metil- propil)- N⁴- isobutil- N⁴- methiltiazol- 2, 4- dicarboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando *N*,2-dimetilpropan-1-amina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78-7.53 (m, 3H), 5.70 (br s, 1H), 3.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.3H), 2.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.7H), 2.93 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.93-1.65 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.77-0.71 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 624.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/8: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

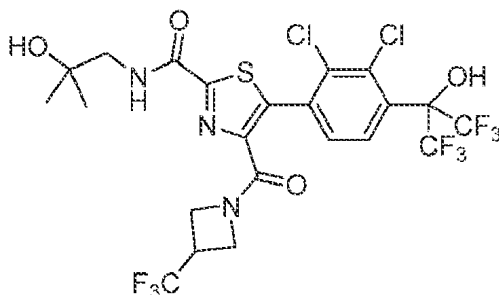


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando (*S*)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.73-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 5H), 2.10-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 622.1 [M+H]⁺.

Síntesis alternativa del Ejemplo 2/8

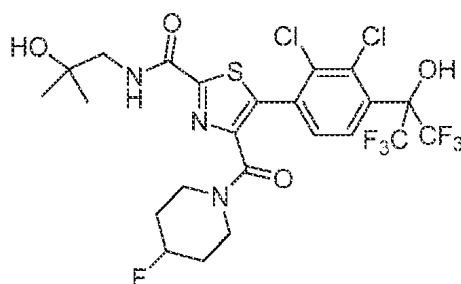
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15 usando 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 2/9: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



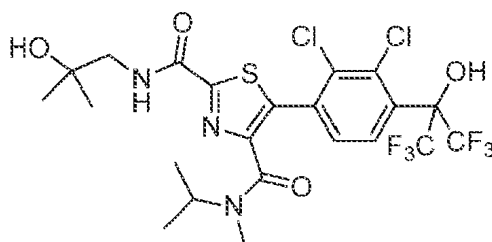
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 3-(trifluorometil)azetidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.85-7.60 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 662.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/10: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



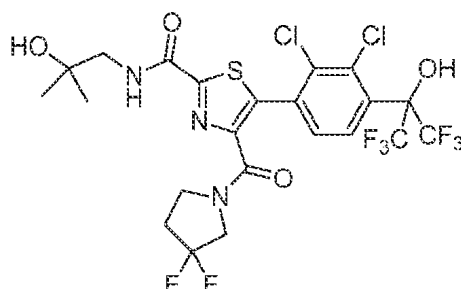
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 4-fluoropiperidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.40 (m, 4H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 640.0 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 2/11: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N²-(2-hidroxi-2-metil-propil)-N⁴-isopropil-N⁴-metiltiazol-2,4-dicarboxamida**



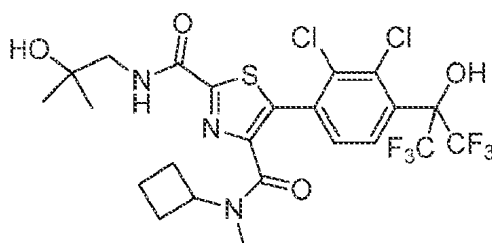
35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando *N*-metilpropan-2-amina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.80-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.80-4.65 (m, 0.46 H), 3.90-3.80 (m, 0.54 H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.84 (s, 1.62H), 2.65 (s, 1.38H), 1.31 (s, 6H), 1.06-1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 610.1 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 2/12: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-N(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida**



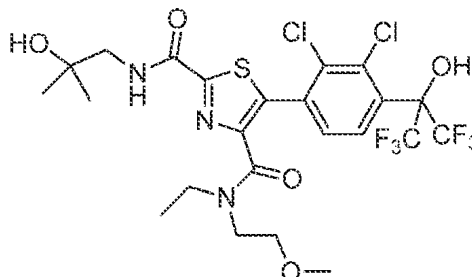
55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando 3,3-difluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.79-7.61 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 644.0 [M+H]⁺.

60 **Ejemplo 2/13: N⁴-ciclobutil-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N²-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N⁴-metiltiazol-2,4-dicarboxamida**



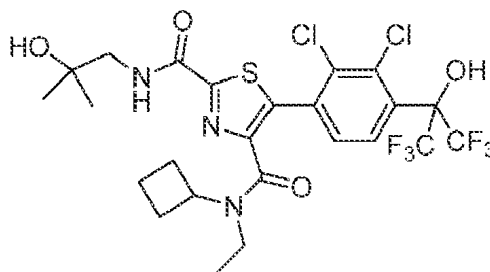
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando *N*-metilciclobutanamina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.72-7.63 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.84-4.75 (m, 0.25 H), 4.21-4.15 (m, 0.75 H), 3.48-3.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.97 (s, 2.25H), 2.79 (s, 0.75H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 622.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/14: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*⁴-etil-*N*²-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*⁴-(2-metoxietil)tiazol-2,4-dicarboxamida



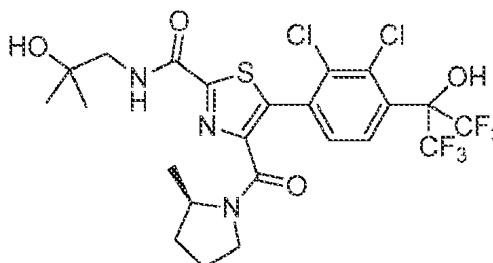
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando *N*-etil-2-metoxietanamina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.74-7.54 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 3.60-3.45 (m, 7H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.23-1.06 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 640.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/15: *N*⁴-ciclobutil-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*⁴-etil-*N*²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando *N*-etilciclobutanamina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.66-7.50 (m, 3H), 4.07-3.21 (m, 4H), 2.09-1.48 (m, 7H), 1.34 (s, 6H), 1.26-1.15 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 636.1 [M+H]⁺.

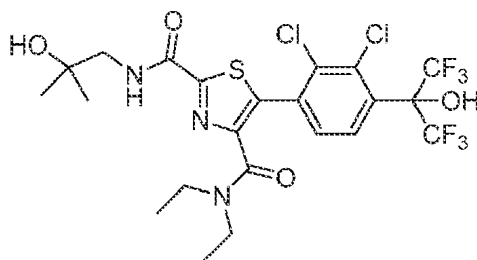
Ejemplo 2/16: (*R*)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 usando (*R*)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7.74-7.50 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 5H), 2.11-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 622.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dietil-*N*²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida



5

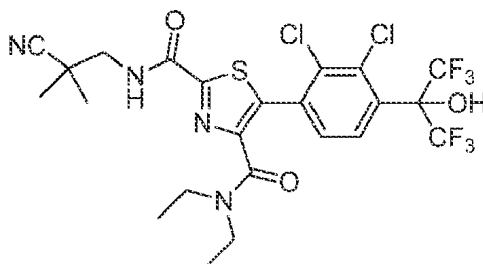
10

15

Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)-4-(diethylcarbamoyl)tiazol-2-carboxilato de litio (142 mg, 0,26 mmol, Producto intermedio 7), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (27,6 mg, 0,310 mmol), DIPEA (101 mg, 0,783 mmol) y HATU (118 mg, 0,310 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75 (br s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12-1.05 (m, 6H). MS (ESI): m/z 610.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 3/1: N^2 -(2-ciano-2-metilpropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dietiltiazol-2,4-dicarboxamida



25

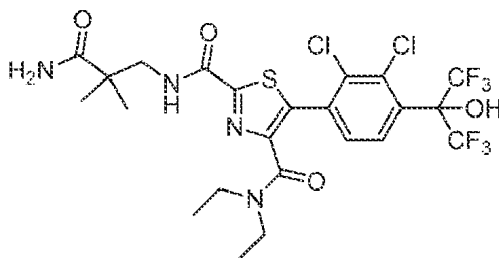
30

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 3-amino-2,2-dimetilpropanonitrilo en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ ppm 9.23-9.15 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.35-3.18 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 619.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 3/2: N^2 -(3-Amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dietiltiazol-2,4-dicarboxamida



45

50

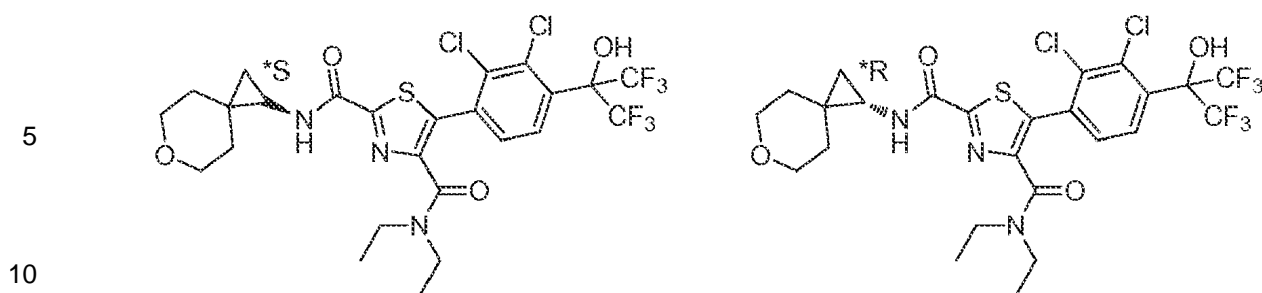
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 3-amino-2,2-dimetilpropanamida en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.91-7.90 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.56-7.26 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.18-1.07 (m, 6H). MS (ESI): m/z 637.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Ejemplo 3/3a y Ejemplo 3/3b: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dietil- N^2 -(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)tiazol-2,4-dicarboxamida

60

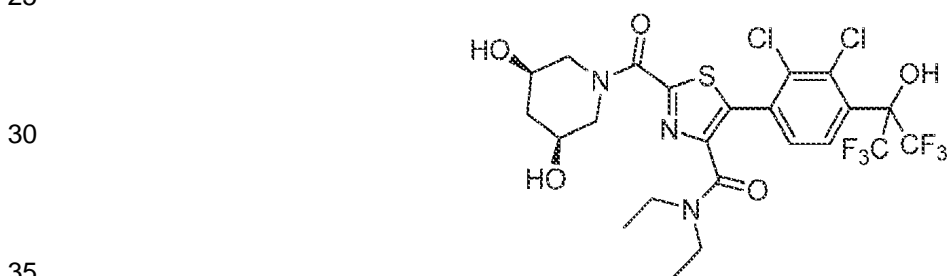
65



15 El compuesto del título racémico se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 6-oxaspiro[2.5]octan-1-amina en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. El racemato se separó mediante HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H, hexano:EtOH:dietilamina = 90/10/0,2) para dar los dos enantiómeros separados. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 3/3a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.75-7.65 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H). MS (ESI): 648.0 [M+H]⁺. El segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 3/3b: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.80-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H). MS (ESI): 648.0 m/z [M+H]⁺.

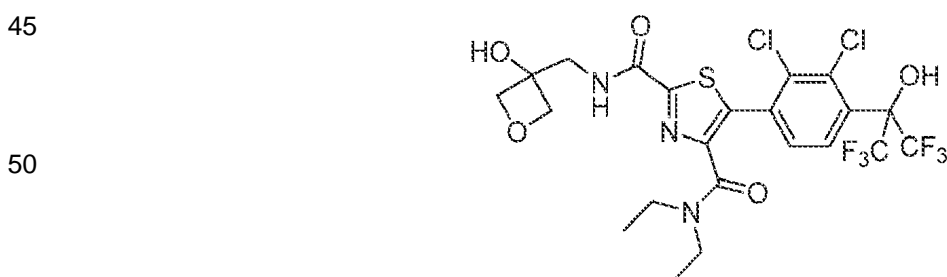
20

25 **Ejemplo 3/4: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 2- ((3*R*,5*S*)- 3,5- dihidroxipiperidina-1-carbonil)-*N,N*-dietiltiazol-4-carboxamida**



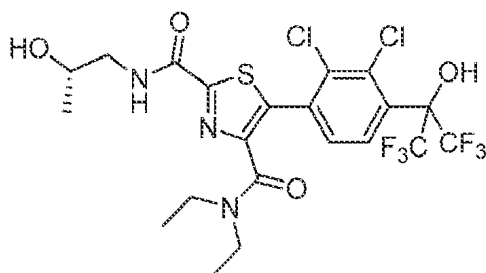
40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.74 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 6H). MS (ESI): m/z 638.0 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 3/5: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- ((3- hidroxioxetan-3-il)metil)tiazol-2,4-dicarboxamida**



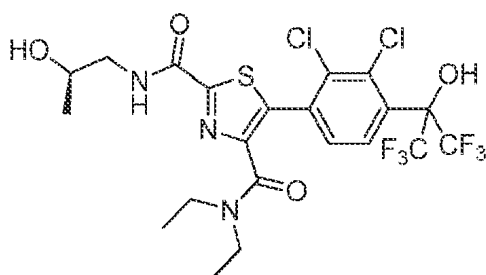
60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 3-(aminometil)oxetan-3-ol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.80-7.74 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 6H). MS (ESI): m/z 624.0 [M+H]⁺.

65 **Ejemplo 3/6: (*S*)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- (2- hidroxipropil)tiazol-2,4-dicarboxamida**



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando (S)-1-aminopropan-2-ol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H). MS (ESI): 596.1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

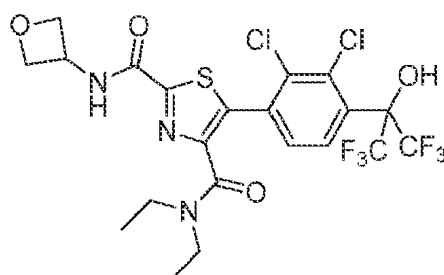
15 **Ejemplo 3/7: (R)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- N^4,N^4 - dietil- N^2 - (2- hidroxipropil)tiazol-2,4-dicarboxamida**



25

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando (R)-1-aminopropan-2-ol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H). MS (ESI): 596.0 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 **Ejemplo 3/8: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- N^4,N^4 - dietil- N^2 - (oxetan- 3- il)tiazol-2,4-dicarboxamida**



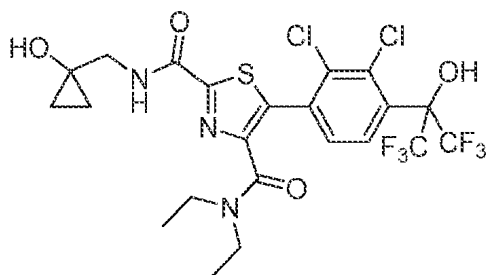
45

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando oxetan-3-amina en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.66 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 6H). MS (ESI): m/z 594.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55 **Ejemplo 3/9: 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- N^4,N^4 - dietil- N^2 - ((1- hidroxiciclopropil)metil)tiazol-2,4-dicarboxamida**

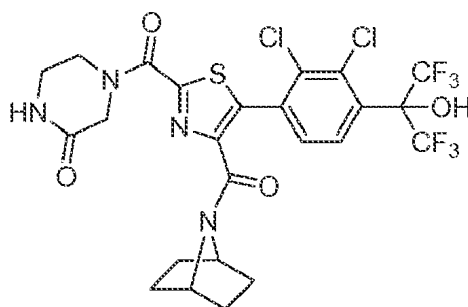
60

65



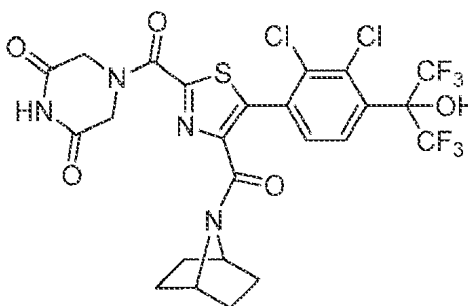
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3 usando 1-(aminometil)ciclopropanol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75-7.66 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.06 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H). MS (ESI): m/z 608.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3/10 4-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carbonil)piperazin-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro)-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxilato de litio (Producto intermedio 19) usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 3, usando piperazin-2-ona en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.00-7.71 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.61-4.40 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.67-1.40 (m, 8H). MS (ESI): m/z 645.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

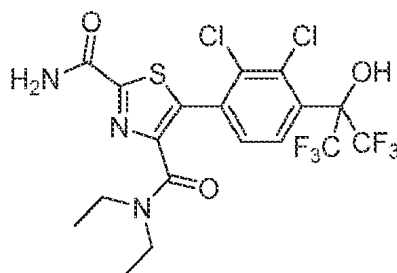
Ejemplo 3/11 4-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carbonil)piperazina-2,6-diona



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro)-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxilato de litio (Producto intermedio 19) usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 3, usando piperazina-2,6-diona en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 11.52 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.91-7.60 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 4H). MS (ESI): m/z 658.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

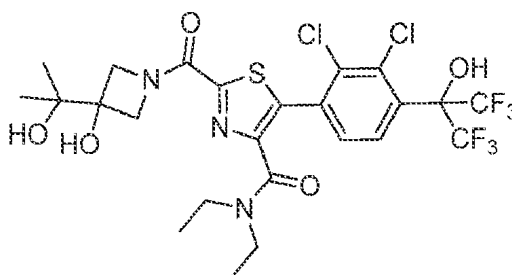
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)- N^4,N^4 -diethyltiazol-2,4-dicarboxamida



Una mezcla de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(diethylcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,35 mmol, Producto intermedio 7, paso a) se agitó en una solución de NH_3 en etanol (4 M, 5,0 ml, 20,0 mmol) durante la noche a 80°C en un autoclave. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ ppm 8.20-7.65 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.31-3.47 (m, 4H), 1.04-1.17 (m, 6H). MS (ESI): m/z 538.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

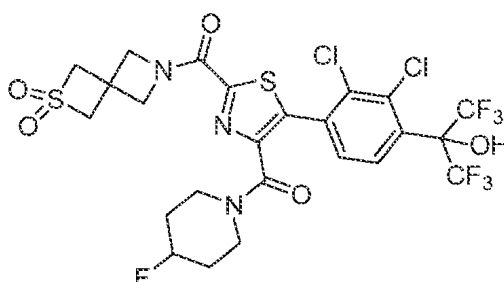
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(3-hidroxi-3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidina-1-carbonil)tiazol-4-carboxamida



A una solución de 3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidina-3-ol (50 mg, 0,38 mmol, Producto intermedio 11) en MeOH (10 ml) se le añadió 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(diethylcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de etilo (216 mg, 0,381 mmol, Producto intermedio 7, paso a) y K_2CO_3 (105 mg, 0,761 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) seguido de HPLC preparativa (TFA al 0,05% como aditivo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11-7.49 (m, 2H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 9H), 1.09 (m, 3H). MS (ESI): m/z 651.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

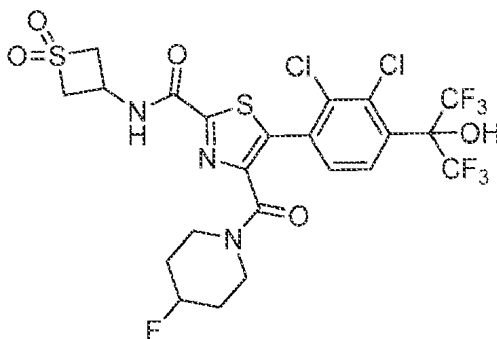
(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2,2-dioxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona



A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio (339 mg, 0,61 mmol, Producto intermedio 8) en DCM (10 ml) se añadieron DIPEA (314 mg, 2,44 mmol) y HOAt (331 mg, 2,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptano 2,2-dióxido oxalato (117 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se

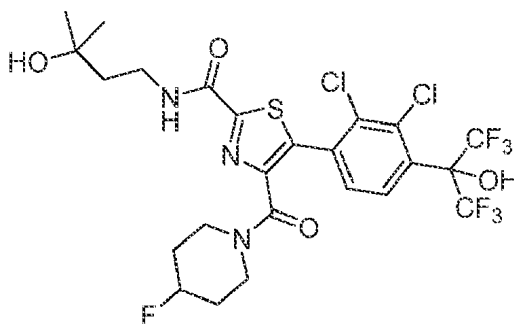
agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió HATU (466 mg, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) y luego HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7.93 (br s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 6H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H). MS (ESI): m/z 698.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/1: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(1,1-dioxidotietano)-3-il)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 usando 1,1-dióxido de 3-aminotietano en lugar de 2,2-dióxido oxalato de 2-tia-6-aza-espiro[3,3]heptano. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H). MS (ESI): m/z 672.0 [M+H]⁺.

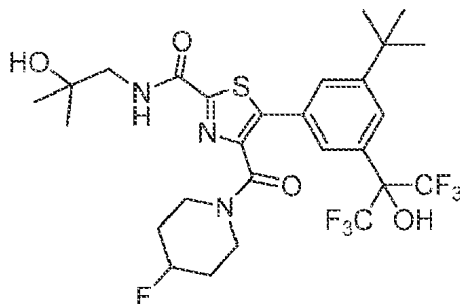
Ejemplo 6/2: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 usando 4-amino-2-metilbutan-2-ol en lugar de 2,2-dióxido de oxalato de 2-tia-6-aza-espiro[3,3]heptano. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 8.08-8.03 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99-5.70 (br s, 1H), 4.81 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.64 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): m/z 654.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

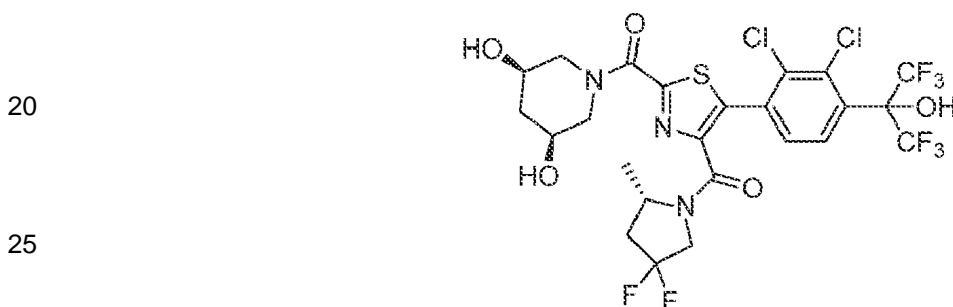
5-(3-(terc-butil)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



5 A una solución de 4-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (263 mg, 0,8 mmol, Producto intermedio 6/1), 2-(3-bromo-5-(terc-butil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (335 mg, 0,87 mmol; Producto intermedio 5), PPh₃ (230 mg, 0,87 mmol) y KOAc (157 mg, 1,6 mmol) en DMF (15 ml) se añadió Pd(OAc)₂ (37 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó a 110° C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa y luego por TLC preparativa (DCM/MeOH = 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.85-7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 1.92-1.54 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 6H). MS (ESI): m/z 628.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

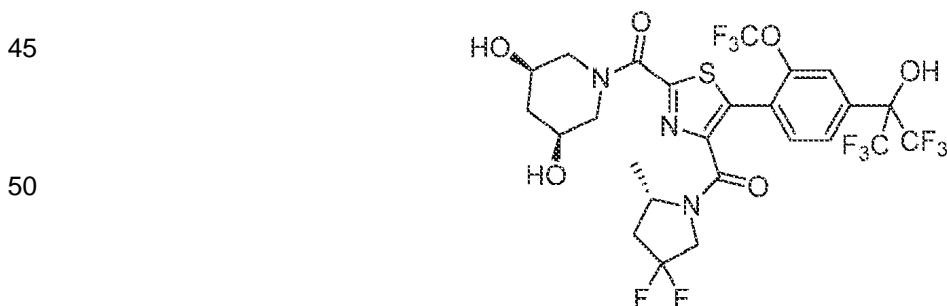
15 **(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carbonil)tiazol-4-il)((*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)metanona**



30 Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de (*S*)-etilo (100 mg, 0,16 mmol, Producto intermedio 14), clorhidrato de (*3R*,*5S*)-piperidina-3,5-diol (25 mg, 0,16 mmol) y K₂CO₃ (49 mg, 0,36 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.17 (br s, 1H), 7.87-7.65 (m, 2H), 5.19-4.87 (m, 3H), 4.40-3.54 (m, 6H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.73-2.45 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 3H). MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

40 **((*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)(2-((3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanona**

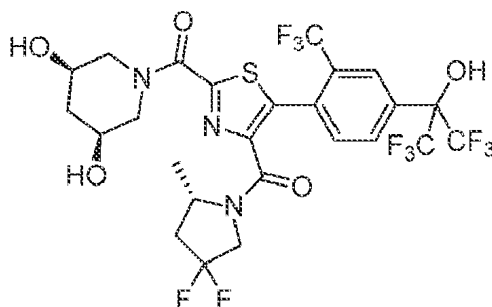


60 A una solución de 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (200 mg, 0,49 mmol, Producto intermedio 4/1) y ((*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)(2-((3*R*,*5S*)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carbonil)tiazol-4-il)metanona (148 mg, 0,38 mmol, Producto intermedio 15) en DMF (6 ml) se añadieron KOAc (74 mg, 0,76 mmol), PPh₃ (199 mg, 0,759 mmol) y Pd(OAc)₂ (85 mg, 0,38 mmol). Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó a 110° C bajo N₂ durante la noche. La mezcla de la reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.13-4.89 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 2H), 4.12-3.84 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.41-1.14 (m, 4H). MS (ESI): m/z 701.7 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 9/1

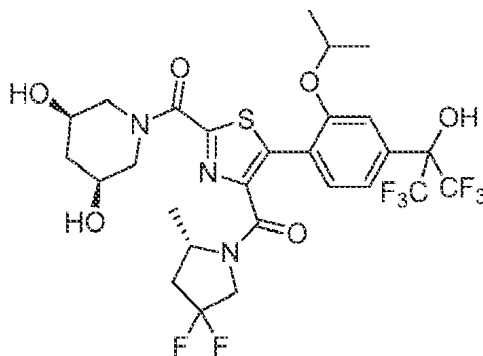
5 **((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)(2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanona**



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, usando 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4) en lugar de 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.15-4.91 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.30-4.02 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 3H). MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/2

30 **((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)(2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidina-1-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-isopropoxifenil)tiazol-4-il)metanona**



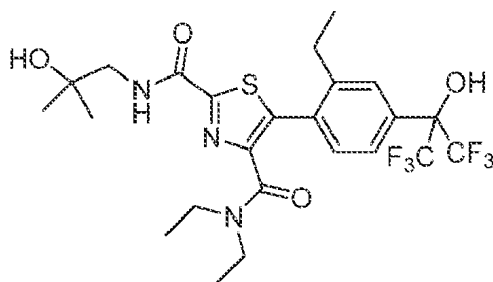
45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, usando 2-(4-bromo-3-isopropoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4/2) en lugar de de 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8.92 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 5.12-4.93 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.36-2.05 (m, 3H), 1.46-1.17 (m, 10H), 1.06-1.04 (m, 1H). MS (ESI): m/z 675.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/3

55 **N⁴,N⁴-dietil-5-(2-etil-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida**

60

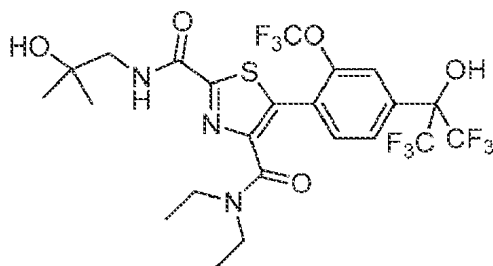
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- (2-hidroxi- 2- metilpropil)tiazol- 2,4- dicarboxamida (Producto intermedio 6) y 2- (4- bromo- 3- etilfenil)- 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.69-7.64 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.21-1.16 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 6H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/4

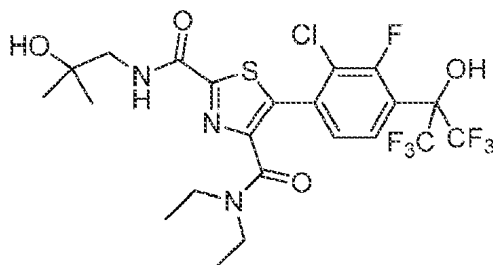
***N*⁴,*N*⁴- dietil- 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometoxi)fenil)- *N*²- (2- hidroxi- 2- metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- (2-hidroxi- 2- metilpropil)tiazol- 2,4- dicarboxamida (Producto intermedio 6) y 2- (4- bromo- 3- trifluorometoxifenil)- 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4/1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.76-7.58 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.18-1.03 (m, 6H). MS (ESI): m/z 626.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/5

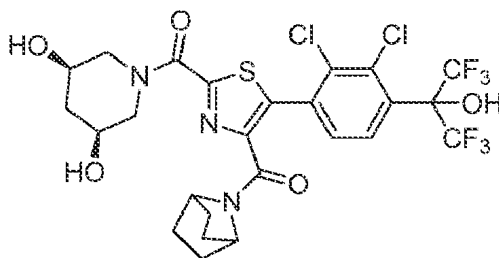
5- (2- cloro- 3- fluoro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- (2- hidroxi- 2- metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de *N*⁴,*N*⁴- dietil- *N*²- (2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida (Producto intermedio 6) y 2-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.76-7.72 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.11-1.00 (m, 6H). MS (ESI): m/z 594.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

(4- (7- azabiciclo[2.2.1]heptano- 7- carbonil)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)tiazol-2-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)metanona



5

10

15

20

Una solución de 4- (7- azabiciclo[2.2.1]heptano- 7- carbonil)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)tiazol- 2- carboxilato de etilo (200 mg, 338 μ mol; Producto intermedio 16), clorhidrato de (3*R*,5*S*)- piperidina- 3,5- diol (50 mg, 0,33 mmol) y K_2CO_3 (102 mg, 744 μ mol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (50 ml) 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 concentraron hasta la sequedad y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.02-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.25-5.14 (m, 2H), 5.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 8H), 1.39-1.31 (m, 1H). MS (ESI): m/z 661.7 [M+H] $^+$.

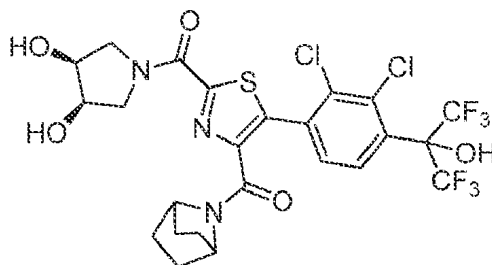
Ejemplo 10/1

25

(4- (7- azabiciclo[2.2.1]heptano- 7- carbonil)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)tiazol-2-il)((3*S*,4*R*)-3,4-dihioxipirrolidin-1-il)metanona

30

35



40

45

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 10, usando clorhidrato de (3*S*,4*R*)pirrolidina-3,4-diol en lugar de (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.20 (br s, 1H), 8.03-7.83 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 8H). MS (ESI): m/z 647.7 [M+H] $^+$.

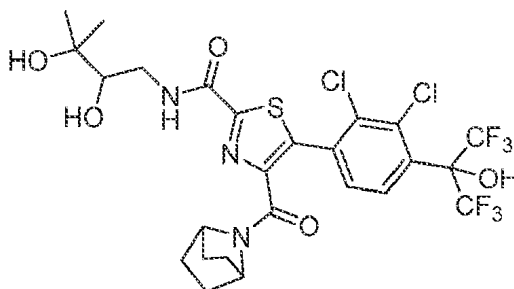
Ejemplo 10/2

45

4- (7- azabiciclo[2.2.1]heptano- 7- carbonil)- 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*- (2,3- dihidroxi- 3- metilbutil)tiazol- 2- carboxamida

50

55



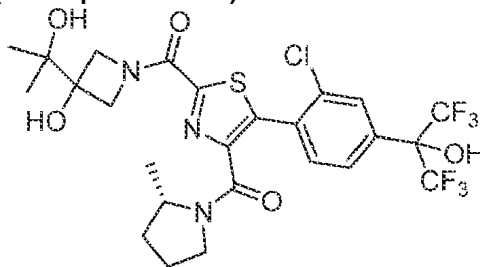
60

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 10, usando 1- amino- 3- metilbutano- 2,3- diol en lugar de clorhidrato de (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.98-7.62 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 1.52-1.36 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI): m/z 663.7 [M+H] $^+$.

Ejemplo 10/3

65

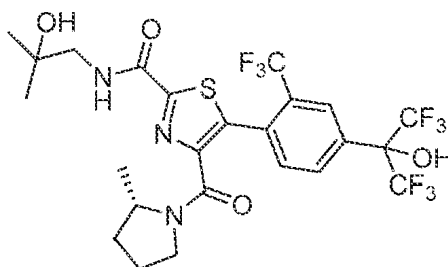
(S)- (5- (2- cloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 2- (3- hidroxipropan- 2- il)azetidina-1- carbonil)tiazol-4-il)(2- metilpirrolidina-1- il)metanona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 10, a partir de 5- (2- cloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxilato de (S)- etilo (Producto intermedio 16/1), usando 3- (2- hidroxipropan- 2- il)azetidina- 3- ol (Producto intermedio 11) en lugar de clorhidrato de (3R,5S)- piperidina- 3,5- diol. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.14-1.57 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 9H). MS (ESI): m/z 630.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10/4

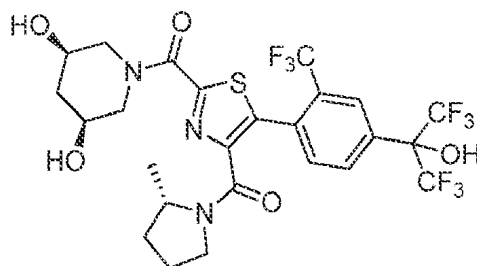
(S)- 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- N- (2- hidroxipropan- 2- il)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxamida



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 10, a partir de 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxilato de (S)- etilo (Producto intermedio 16/2), usando 1- amino- 2- metilpropan- 2- ol en lugar de clorhidrato de (3R,5S)- piperidina- 3,5- diol. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 4.44-4.12 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.08-1.53 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.19-1.15 (m, 3H). MS (ESI): m/z 622.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10/5

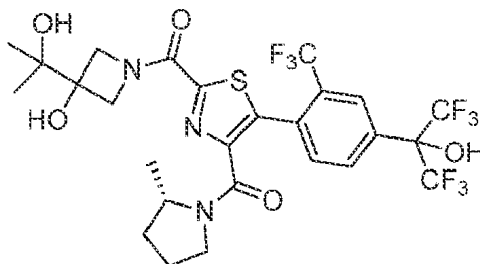
((3R,5S)- 3,5- dihidroxipiperidin- 1- il)(5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- il)metanona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 10, a partir de 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxilato de (S)- etilo (Producto intermedio 16/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.09-8.04 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 5.53-5.17 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 2H). MS (ESI): m/z 650.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10/6

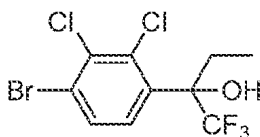
(S)- (5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- 2- (3- hidroxipropan- 2- il)azetidina- 1- carbonil)tiazol- 4- il)(2- metilpirrolidina- 1- il)metanona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento como el descrito para el Ejemplo 10, a partir de 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- (trifluorometil)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxilato de (S)-etilo (Producto intermedio 16/2), usando 3- (2- hidroxipropan- 2- il)azetidina- 3- ol (Producto intermedio 11) en lugar de clorhidrato de (3R,5S)- piperidina- 3,5- diol. ¹H NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ ppm 8.06-8.00 (m, 2H), 7.77-7.31 (m, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 3H), 2.00 -1.88 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 9H). MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Paso a

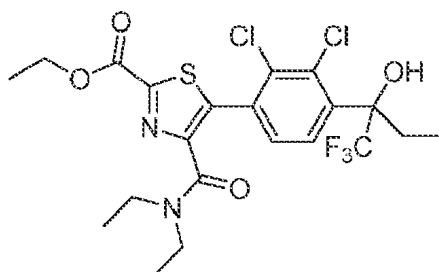
2- (4- bromo- 2,3- diclorofenil)- 1,1,1- trifluorobutan- 2- ol



A una solución de 1- (4- bromo- 2,3- diclorofenil)- 2,2,2- trifluoroetanona (2,0 g, 6,2 mmol, Producto intermedio 2, paso a) en THF (20 ml) se añadió cloruro de etilmagnesio (4,50 ml, 2,8 M en THF, 12,6 mmol) gota a gota a -30° C bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se diluyó con NH₄Cl acuoso a 0° C y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 30/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

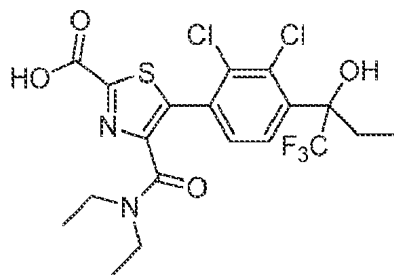
Ejemplo 11: Paso b

5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1- trifluoro- 2- hidroxibutan- 2- il)fenil)- 4- (dietilcarbamoil)tiazol- 2- carboxilato de etilo

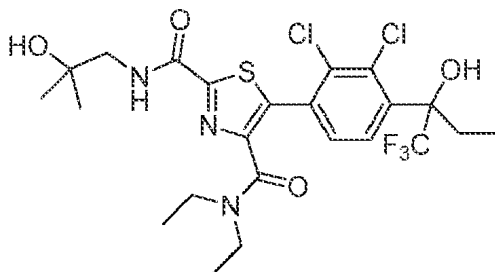


Una solución de 2- (4- bromo- 2,3- diclorofenil)- 1,1,1- trifluorobutan- 2- ol (2,0 g, 5,7 mmol, Ejemplo 11, paso a), 4- (dietilcarbamoil)tiazol- 2- carboxilato de etilo (1,4 g, 5,7 mmol, Producto intermedio 6, paso a), KOAc (1,1 g, 11,4 mmol), Pd(OAc)₂ (650 mg, 2,9 mmol) y PPh₃ (760 mg, 2,9 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con N₂ durante 5 minutos y después se agitó a 110° C durante la noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, 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 hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

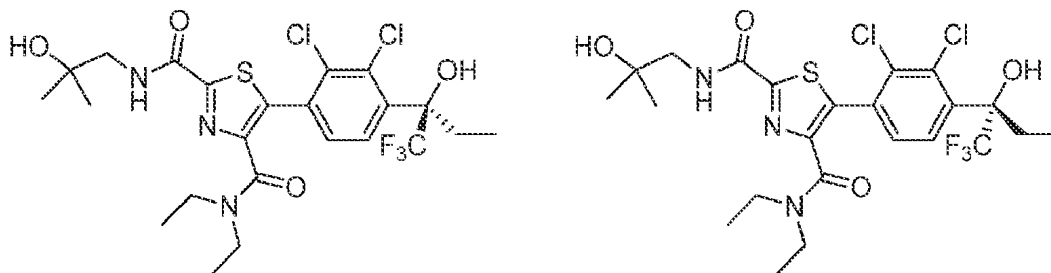
Ejemplo 11: Paso c

Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxílico

A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,0 mmol, Ejemplo 11, paso b) en una mezcla de EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió KOH (213 mg, 3,80 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró hasta la sequedad y el residuo se disolvió en H₂O. El pH se ajustó a ~5 con HCl acuoso 2 N bajo enfriamiento con un baño de hielo. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 11a**5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dietil-N²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida (Racemato)**

Una mezcla de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-4-(dietilcarbamoil)tiazol-2-carboxílico (600 mg, 1,2 mmol, Ejemplo 11, paso c), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (118 mg, 1,33 mmol), HATU (916 mg, 2,41 mmol) y DIPEA (311 mg, 2,41 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 11b y Ejemplo 11c:**5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dietil-N²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida (enantiómeros individuales separados)**

Se separó 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxibutan-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dietil-N²-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2,4-dicarboxamida (racemato, Ejemplo 11a) por SFC quiral (columna: Chiralpak IE, 5 μM 4,6 x 250 mm, eluyente: CO₂/MeOH 80:20, (DEA al 0,2%), temperatura de la columna 40,1° C) para dar dos enantiómeros separados. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 11b: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-

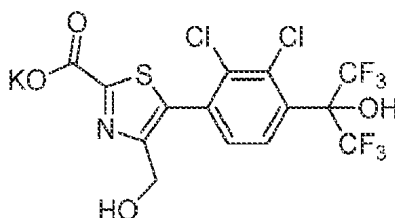
2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07- 1.00 (m, 6H), 0.92- 0.87 (m, 3H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]⁺. El segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 11c: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 12: Paso a**5- (2,3- dicloro-4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (hidroximetil)tiazol- 2- carboxilato de potasio**

10

15



20

Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (2,08 g, 4,17 mmol, Producto intermedio 14, paso b) y KOH (468 mg, 8,35 mmol) en una mezcla de MeOH (25 ml) y H₂O (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró hasta sequedad, suspendió en Et₂O, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

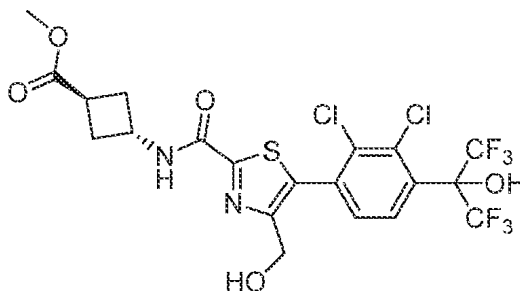
25

Ejemplo 12: Paso b**3- (5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (hidroximetil)tiazol- 2- carboxamido)ciclobutanocarboxilato de *trans*-metilo**

30

35

40



45

Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de potasio (1,16 g, 2,00 mmol, Ejemplo 12, paso a), clorhidrato de carboxilato de 3-amino-ciclobutano de *trans*-metilo (398 mg, 2,40 mmol), DIPEA (645 mg, 5,00 mmol) y HATU (736 mg, 2,00 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces y salmuera consecutivamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y se purificaron mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1 a 1/2) para dar el Compuesto del título como un sólido blanco.

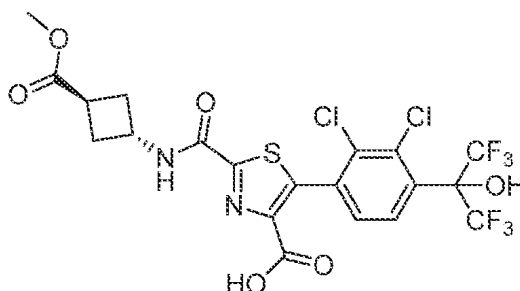
50

Ejemplo 12: Paso c**Ácido 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 2- ((*trans*- 3- (metoxicarbonil)ciclobutil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico**

55

60

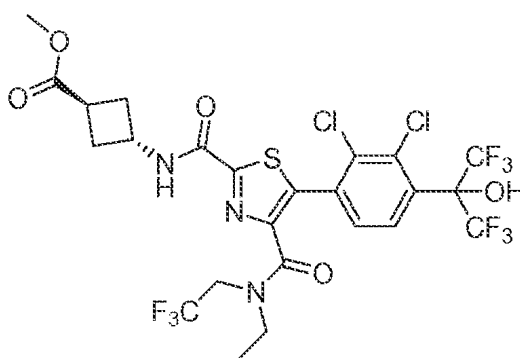
65



A una solución de 3- (5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (hidroximetil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutanocarboxilato de *trans*-metilo (558 mg, 0,960 mmol, Ejemplo 12, paso b) en MeCN (10 ml) y H₂O (5,0 ml) se añadieron diacetato de yodobenceno (1,28 g, 4,0 mmol) y TEMPO (151 mg, 0,966 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y se purificaron mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 12: Paso d

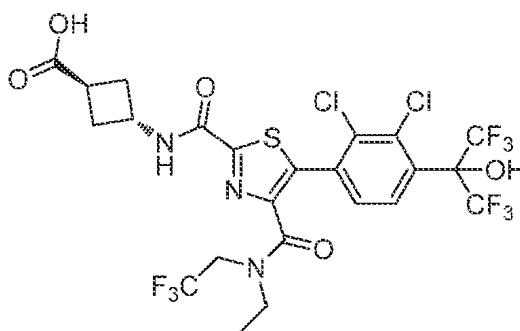
3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutanocarboxilato de *trans*-metilo



Una solución de ácido 5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 2- ((*trans*- 3- (metoxicarbonil)ciclobutil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico (249 mg, 0,418 mmol, Ejemplo 12, paso c), clorhidrato de etil(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (81,8 mg, 0,500 mmol), DIPEA (258 mg, 2,00 mmol) y HATU (160 mg, 0,42 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 12

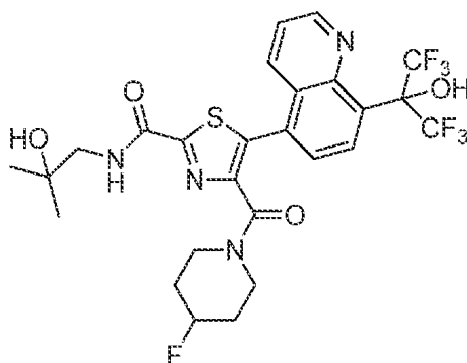
Ácido *trans*- 3- (5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutanocarboxílico



A una solución de 3- (5- (2,3- dicloro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol- 2- carboxamido)ciclobutano- carboxilato de *trans*-metilo (141 mg, 0,200 mmol, Ejemplo 12, paso d) en solventes mixtos (THF/MeOH/H₂O, 1/1/1, 10 ml) se añadió LiOH·H₂O (33,6 mg, 0,802 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se ajustó a pH = 2 con HCl acuoso 1 N y después se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad, y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.70 (br s, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.61-3.37 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 3H). MS (ESI): m/z 690.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

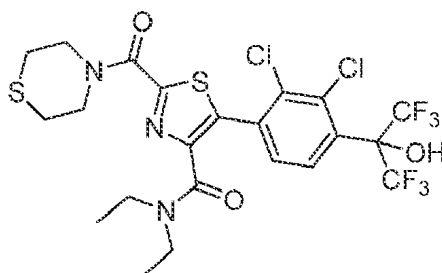
4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-5-(8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)quinolin-5-il)-N-(2-hidroximetil)tiazol-2-carboxamida



5
10
15 Una mezcla de 2-(5-bromoquinolin-8-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30 mg, 0,080 mmol, Producto intermedio 17), 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (26 mg, 0,079 mmol, Intermediario 6/1), Pd(OAc)₂ (6,0 mg, 0,027 mmol), RuPhos (14 mg, 0,030 mmol), KOAc (16 mg, 0,16 mmol) y ácido pivalico (3,0 mg, 0,029 mmol) en butironitrilo (1 ml) se desgasificó burbujando N₂ a través de la solución durante 5 minutos. Luego se selló el recipiente y se calentó a 115° C durante 15 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en heptanos) y luego HPLC preparativa (CH₃CN al 10- 95% en H₂O, TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título. H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 47.5 Hz, 1H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.19-3.33 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.37-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.84-1.08 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 623.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: Paso a

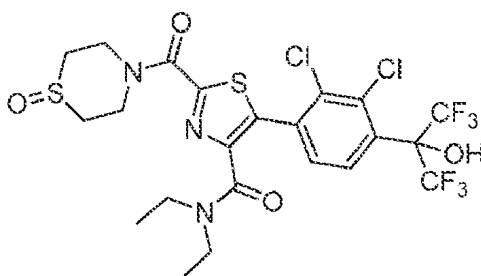
30 **5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(tiomorfolina-4-)carbonil)tiazol-4-carboxamida**



35
40
45 Una solución de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxílico (147 mg, 0,258 mmol, Producto intermedio 20), HATU (148 mg, 0,389 mmol) y DIPEA (84 mg, 0,65 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió dietilamina (23 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 14: Paso b

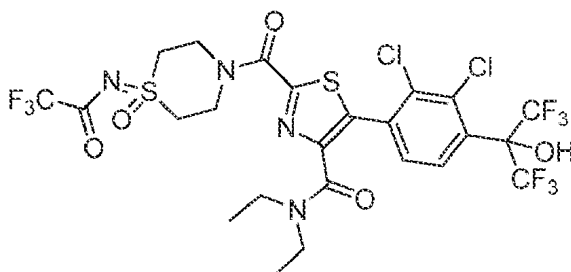
55 **5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida**



A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida (122 mg, 0,195 mmol, Ejemplo 14, paso a) en DCM (10 ml) se añadió m-CPBA (39 mg, 0,20 mmol, 85%) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHSO₃ acuoso, se diluyó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 14: Paso c

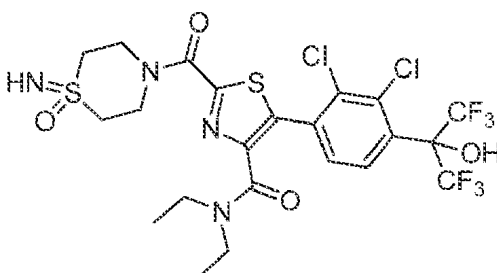
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(1-oxido-1-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida



A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(1-oxidotiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida (108 mg, 0,169 mmol, Ejemplo 14, paso b), 2,2,2-trifluoroacetamida (38 mg, 0,34 mmol), MgO (27 mg, 0,68 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (8 mg, 20 μmol) en DCM (8 ml), se añadió PhI(OAc)₂ (82 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a 40° C durante 6 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 14

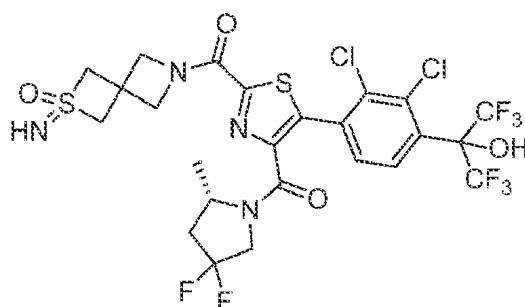
5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(1-imino-1-oxidotiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida



A una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N,N*-dietil-2-(1-oxido-1-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxamida (82 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 14, paso c) en MeOH (4 ml) se añadió K₂CO₃ (38 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7.71 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 6H), 3.70 (s, 1H), 1.12-1.04 (m, 6H). MS (ESI): m/z 655.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 14/1

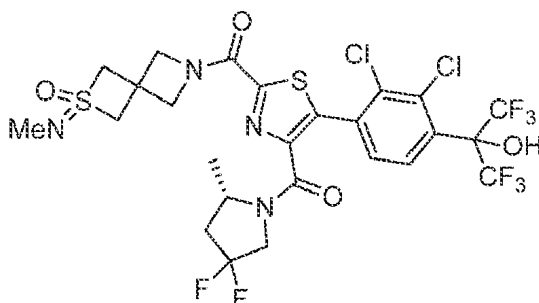
(S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2-imino-2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-il(4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metanona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, pasos a, c y paso final usando en el paso a ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-carboxílico (Producto intermedio 20/1) en lugar de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(tiomorfolina-4-carbonil)tiazol-4-carboxílico y clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Producto intermedio 12) en lugar de dietilamina. ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm 7.95-7.87 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.51-4.31 (m, 8H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H). MS (ESI): m/z 715.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14/2

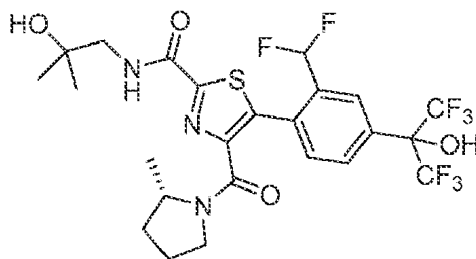
(S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2-(metilimino)-2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-il)(4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metanona



A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(2-imino-2-oxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)tiazol-4-il)(4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il)metanona (81 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 14/1) en DMF (4 ml) se añadió K_2CO_3 (23 mg, 0,17 mmol) y MeI (26 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ ppm 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.54-4.27 (m, 6H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H). MS (ESI): m/z 729.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

(S)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

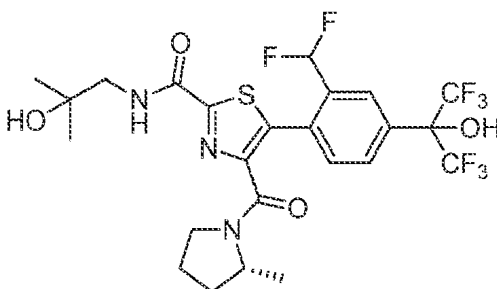


Un matraz bajo nitrógeno, se cargó con (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-

2- carboxamida (2,0 g, 6,42 mmol, Producto intermedio 15/1), 2- (4- bromo- 3- (difluorometil)fenil)- 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan-2-ol (2,63 g, 7,06 mmol, Producto intermedio 18), K₂CO₃ (1,78 g, 12,84 mmol), ácido pivalico (0,26 g, 2,57 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0,50 g, 0,48 mmol), cataCXium® A (0,35 g, 0,96 mmol) y *n*-butironitrilo (30 ml). La solución resultante se agitó durante 16,5 h a 100- 105° C. La mezcla de la reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto bruto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOAc/heptano = 1/2 a 2/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 7.07-6.76 (m, 1H), 4.55-4.11 (m, 1H), 3.70- 3.41 (m, 4H), 2.16- 1.89 (m, 2H), 1.87- 1.78 (m, 1H), 1.63- 1.55 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.18- 1.12 (dd, *J* = 16.1, 6.4 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 604.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15/1

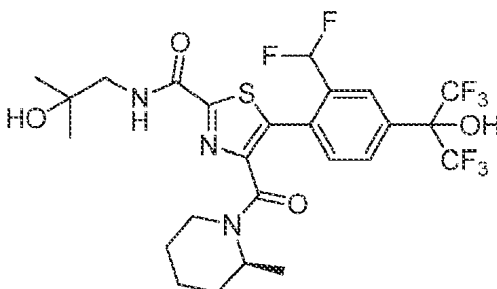
(*R*)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



Se añadió *n*- butiritrilo (2 ml) que se había rociado con argón durante 45 minutos a una mezcla de (*R*)-*N*-(2-hidroxi- 2- metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol- 2- carboxamida (150 mg, 0,482 mmol, Producto intermedio 15/2), 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,17 g, 0,46 mmol, Producto intermedio 18), K₂CO₃ (0,27 g, 1,95 mmol) y ácido pivalico (0,025 g, 0,241 mmol). La mezcla resultante se roció adicionalmente con nitrógeno durante 25 minutos. Luego se añadió Pd((*t*- Bu)₃P)₂ (0,025 g, 0,048 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se roció con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla se calentó luego a 100° C durante 19 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad, y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOA al 0 a 60%*c* en DCM) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.64-7.43 (m, 2H), 6.97-6.64 (m, 1H), 4.93 (s, 0.3 H), 4.89 (s, 0.7 H), 4.31-4.1 (m, 1H), 3.58-3.33 (m, 4H), 2.07-1.49 (m, 5H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 604.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15/2

(*S*)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

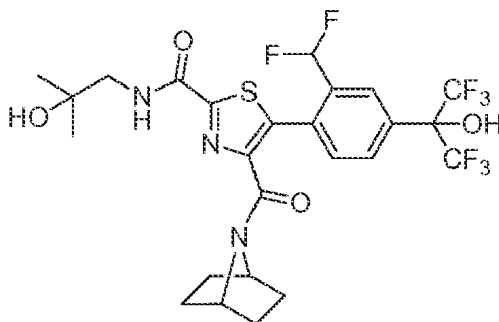


Se añadió *n*-butiritrilo (2 ml) que se había rociado con argón durante 1 h a una mezcla de (*S*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (63 mg, 0,19 mmol, Producto intermedio 15/3), 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (100 mg, 0,268 mmol, Producto intermedio 18), K₂CO₃ (0,12 g, 0,87 mmol) y ácido pivalico (0,009 g, 0,088 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 20 minutos. Luego se añadió Pd(OAc)₂ (9,7 mg, 0,04 mmol) y di-(1-adamantil)-*N*-butiosfina (14,8 mg, 0,041 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se roció con nitrógeno durante 1 minuto. La mezcla se calentó a

100° C durante 3 días, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (EtOAc al 0 a 60% en DCM) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95-6.73 (m, 1H), 4.82 (s, 0.5H), 4.54 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.5H), 3.83 (s, 0.5H), 3.48 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5H), 2.88 (t, *J* = 13.3 Hz, 0.5H), 2.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.5H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H) 0.86-0.78 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 617.7 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 15/3

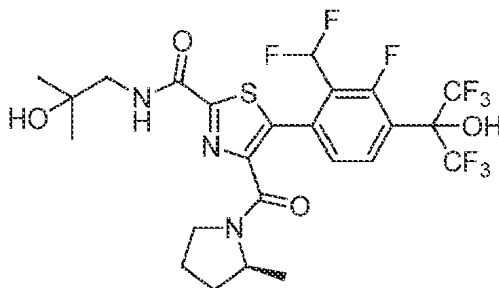
4- (7- azabicyclo[2.2.1]heptano-7- carbonil)- 5- (2- (difluorometil)- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)tiazol-2- carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/1, usando 4- (7- azabicyclo[2.2.1]heptano-7- carbonil)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)tiazol-2- carboxamida (Producto intermedio 15/4) en lugar de (*R*)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2- carboxamida. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 8.13-8.07 (m, 1H), 7.88-7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 615.6 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 15/4

(*S*)- 5- (2- (difluorometil)- 3- fluoro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2- carboxamida

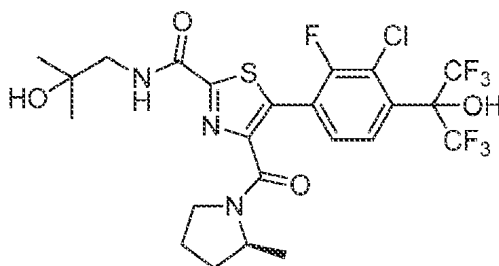


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/1, usando (*S*)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2- carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (*R*)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2- carboxamida y 2- (4- bromo- 3- (difluorometil)- 2- fluorofenil)- 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan- 2- ol (Producto intermedio 27) en lugar de 2- (4- bromo- 3- (difluorometil)fenil)- 1,1,1,3,3,3- hexafluoropropan- 2- ol. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 8.00-7.91 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 18.2, 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.74 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 0.3H), 4.24-4.15 (m, 0.7H), 3.62-3.41 (m, 4H), 2.12-1.84 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 621.6 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 15/5

(*S*)- 5- (3- cloro- 2- fluoro- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- *N*- (2- hidroxipropan- 2- il)metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2- carboxamida

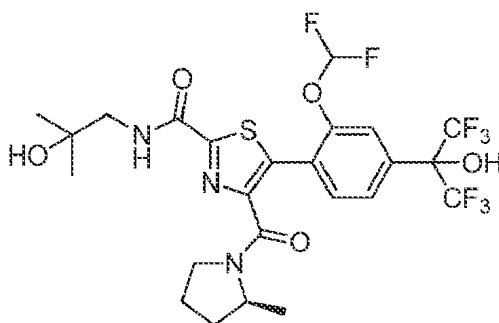
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/1, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (R)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 26) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ ppm 7.60-7.56 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 0.8H), 4.17-4.11 (m, 0.2H), 3.74-3.35 (m, 4H), 2.16-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 605.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15/6

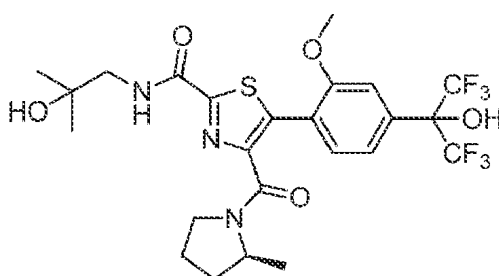
(S)-5-(2-(difluorometoxi)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/2, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 24) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ ppm 7.64-7.53 (m, 4H), 6.70-6.42 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 0.7H), 4.12-4.09 (m, 0.3H), 3.64-3.58 (m, 0.7H), 3.55-3.35 (m, 3.3H), 2.12-2.05 (m, 0.7H), 2.04 (s, 0.7H), 1.99-1.92 (m, 0.6H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 619.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15/7

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

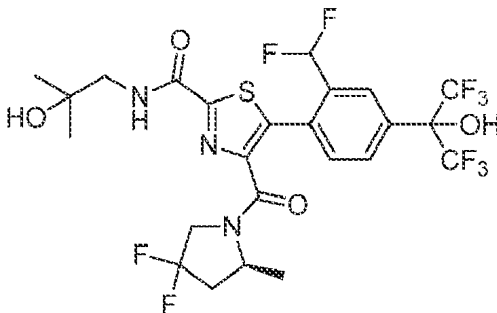


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/2, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 25) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 7.69-7.65 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 0.3H), 3.65-3.45 (m, 0.7H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 0.5H), 3.05-3.00 (m, 0.5H), 2.26 (s, 0.7H), 2.21 (s, 0.3 H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.87 (d, *J*=6.5 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 583.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 15/8

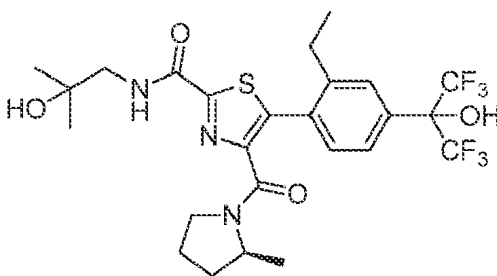
(S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 15/1, usando (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/5) en lugar de (*R*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 8.12-8.04 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.87-6.63 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 0.3H), 4.5-4.47 (m, 0.7H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (q, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.93 (q, *J*=12.0 Hz, 0.7H), 3.84-3.77 (m, 0.3H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 0.7H), 1.78 (s, 0.3H), 1.34 (s, 6H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 639.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 15/9

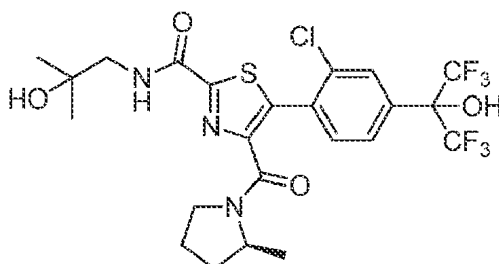
(S)-5-(2-etil-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/2, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-etilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.65 (t, *J*=6.4 Hz, 0.7H), 7.61 (t, *J*=6.4 Hz, 0.3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 0.7H), 4.06 (s, 0.3H), 4.02 (s, 0.7H), 3.94-3.92 (m, 0.3H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.24-3.21 (m, 0.5H), 3.11-3.06 (m, 0.5H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.09 (s, 0.7H), 2.02 (s, 0.3H), 2.01-1.95 (m, 0.7H), 1.92-1.86 (m, 0.3H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.21-1.17 (m, 3H), 1.11 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 0.98 (d, *J*=6.4 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 581.7 [M+H]⁺.

Ejemplo 15/10

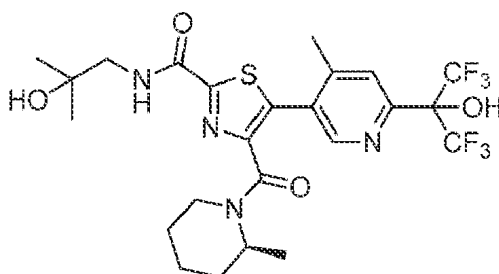
(S)-5-(2-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/2, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-clorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4/3) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ ppm 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30-4.17 (m, 0.7H), 4.10-4.07 (m, 0.3H), 3.60-3.39 (m, 2.7H), 3.40-3.24 (m, 1.3H), 2.34 (s, 0.7H), 2.27 (s, 0.3H), 2.09-1.65 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 0.3H), 1.53-1.46 (m, 0.7H), 1.31 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 587.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15/11

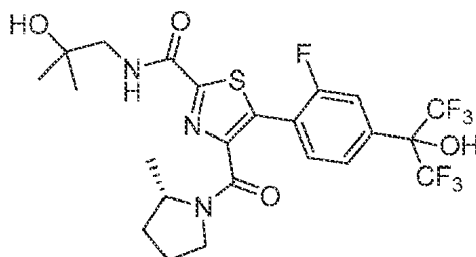
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/3) en lugar de (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 23/1) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 5.47-5.33 (m, 1H), 5.12-4.65 (m, 1H), 3.69-3.12 (m, 3H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 8H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 583.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

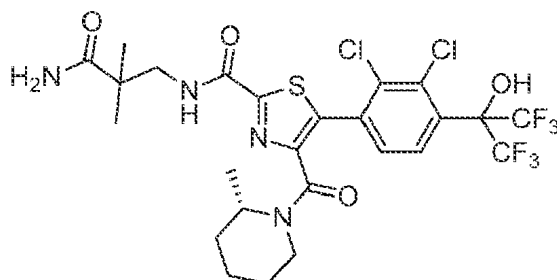
(S)-5-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para el Producto intermedio 21, paso b usando (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 4/4) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 7.94-7.51 (m, 4H), 4.33-3.24 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.31 (m, 6H), 1.28-0.96 (m, 3H). MS (ESI): m/z 572.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17: Paso a

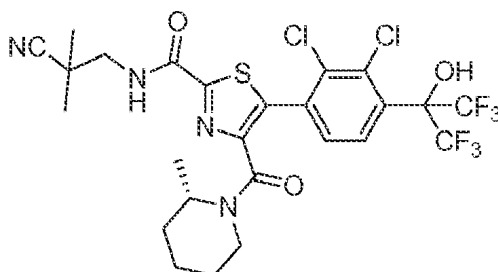
(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-)hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 1 usando ácido 2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)tiazol-4-carboxílico (Producto intermedio 22) en lugar de ácido 2-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)naftalen-1-il)tiazol-4-carboxílico y (S)-2-metilpiperidina en lugar de 4-metilpiperidina.

Ejemplo 17: Paso b

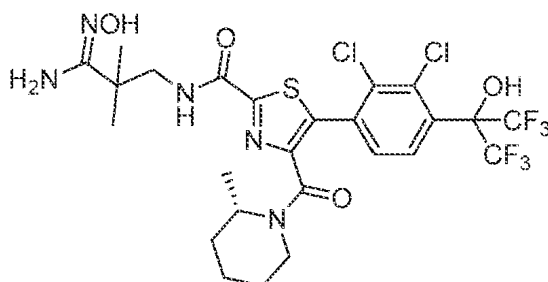
(S)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



A una solución de (S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (168 mg, 0,253 mmol, Ejemplo 17, paso a) en DCM seco (10 ml) se añadió TFAA (106 mg, 0,505 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

Ejemplo 17: Paso c

(S)-N-(3-amino-3-(hidroxiimino)-2,2-dimetilpropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

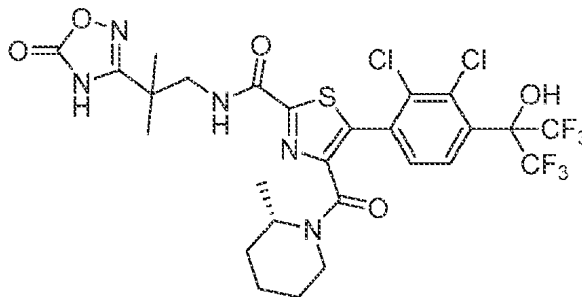


Una solución de (S)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (152 mg, 0,24 mmol, Ejemplo 17, paso b), NaOEt (49 mg, 0,72 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (25 mg, 0,36 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 65° C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 17

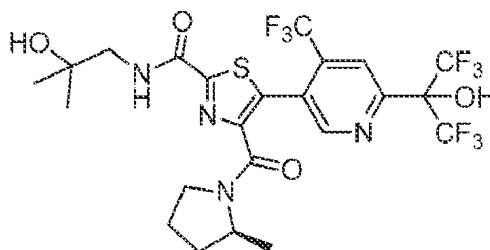
(S)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-metil-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



Una solución de (S)-N-(3-amino-3-(hidroxiimino)-2,2-dimetilpropil)-5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (122 mg, 0,18 mmol, Ejemplo 17, paso c), NaOEt (61 mg, 0,90 mmol), CDI (156 mg, 0,90 mmol) en EtOH (4 ml) se agitó a 70° C durante 72 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 8.04-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.79-3.48 (m, 4H), 3.15-2.88 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.45-1.03 (m, 11H). MS (ESI): m/z 704.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

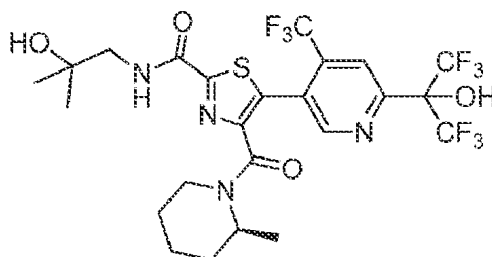
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



A un vial secado en horno se añadió (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (87 mg, 0,28 mmol, Producto intermedio 15/1), 2-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (100 mg, 0,26 mmol, Producto intermedio 23), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,038 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos, 18 mg, 0,038 mmol), ácido pivalico (10,5 mg, 0,1 mmol) y K₂CO₃ (60 mg, 0,43 mmol). El vial se colocó bajo N₂, luego se añadió butironitrilo (1,6 ml, burbujeado con N₂ durante 1 hora) y la mezcla resultante se agitó a 120° C durante 17 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron hasta la sequedad. Al residuo bruto se le añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos, 18 mg, 0,038 mmol), ácido pivalico (10,5 mg, 0,1 mmol), K₂CO₃ (60 mg, 0,43 mmol) y butironitrilo (1,6 ml). La mezcla se roció con N₂ durante 30 minutos, luego se añadió Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,038 mmol) y la mezcla se roció con N₂ durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 120° C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (15 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.90-8.84 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.73-4.14 (m, 1H), 3.76-3.46 (m, 4H), 2.10-1.70 (m, 4H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 623.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18/1

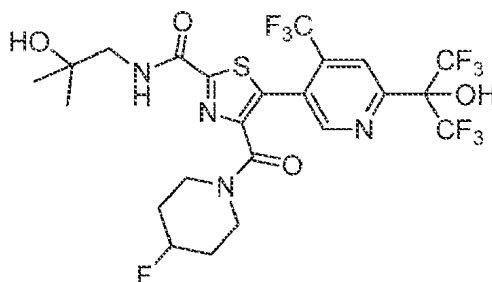
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)4-(txifluorometil)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, usando (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15)/3 en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.98-8.91 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 4.84-4.33 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 0.5H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.09-2.76 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 0.5H), 1.87-1.43 (m, 7H), 1.33 (s, 6H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). MS (ESI): m/z 636.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 18/2

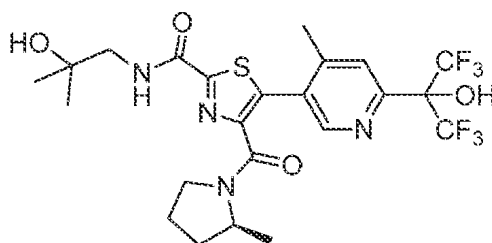
4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, usando 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 6/1) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.9 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 4.97-4.82 (m, 1H). MS (ESI): m/z 641.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18/3

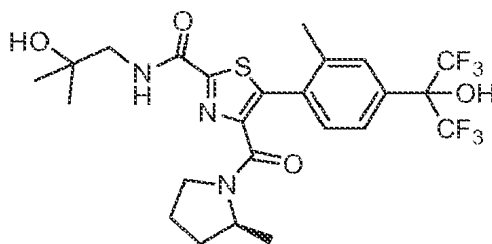
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 18, usando 2-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 23/1) en lugar de 2-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 569.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



5

10

15

20

25

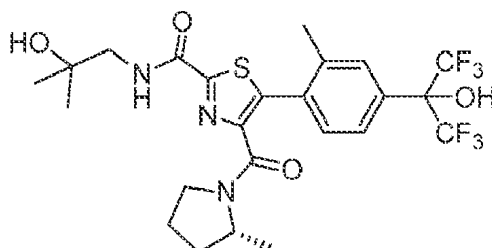
A un vial secado en horno se le añadió (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (92 mg, 0,3 mmol, Producto intermedio 15/1), 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (100 mg, 0,3 mmol, Producto intermedio 3/2), ácido pivalico (12 mg, 0,12 mmol), K₂CO₃ (164 mg, 1,19 mmol) y butironitrilo (rociado con N₂ durante 1 hora). La mezcla se roció con N₂ durante 30 minutos, luego se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se roció con N₂ durante 2 minutos adicionales. La mezcla resultante se agitó a 100° C durante 16,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones del producto se concentraron hasta la sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y DCM (15 ml), y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.14-3.87 (m, 1H), 3.57-3.03 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 568.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 19/1

30

(R)- 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- metilfenil)- N- (2- hidroxi- 2- metilpropil)- 4- (2- metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

35



40

45

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 19, usando (R)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/2) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.24-3.88 (m, 1H), 3.55-3.06 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 568.0 [M+H]⁺.

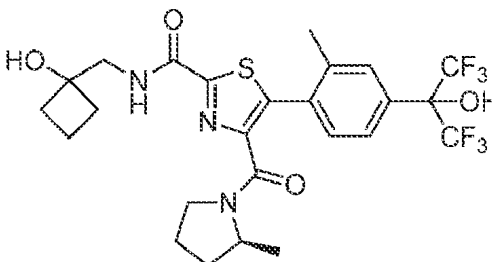
50

Ejemplo 19/2

55

(S)- 5- (4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)- 2- metilfenil)- N- ((1- hidroxiciclobutil)metil)- 4- (2- metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

60



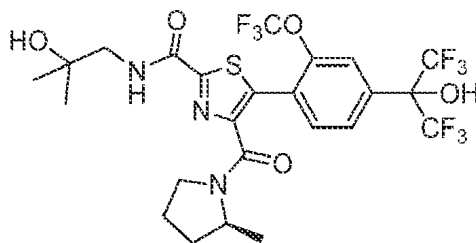
65

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 19, usando (S)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 28) en lugar de (S)-

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74-7.63 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.92-3.47 (m, 3H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 580.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

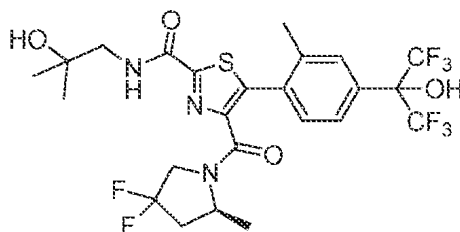
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



A un vial secado al horno se añadió (S)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (82 mg, 0,26 mmol, Producto intermedio 15/1), 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (110 mg, 0,26 mmol, Producto intermedio 4/1), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 mg, 0,052 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (19 mg, 0,052 mmol), ácido pivalico (3,5 mg, 0,034 mmol) y K_2CO_3 (72,5 mg, 0,52 mmol). El vial se colocó bajo N_2 , luego se añadió DMA (1,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 14,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron hasta la sequedad. El residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción. Al residuo se le añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (19 mg, 0,052 mmol), ácido pivalico (3,5 mg, 0,034 mmol) y K_2CO_3 (72,5 mg, 0,52 mmol). El vial se colocó bajo N_2 , luego se añadió DMA (1,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (15 ml), luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa seguido de FCC sobre gel de sílice (MeOH/DCM al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.32-4.01 (m, 1H), 3.63-3.36 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 6H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 638.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

(S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



Aun vial secado en horno se le añadió (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (113 mg, 0,33 mmol, Producto intermedio 15/5), 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (100 mg, 0,3 mmol, Producto intermedio 3/2), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 0,059 mmol), di-(1-adamantil)-*N*-butifosfina (22,4 mg, 0,059 mmol), ácido pivalico (12 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol). El vial se colocó bajo N_2 , luego se añadió DMA (1,9 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron hasta la sequedad. El residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción. Al residuo se le añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 0,059 mmol), di-(1-adamantil)-*N*-butifosfina (22,4 mg, 0,059 mmol), ácido pivalico (12 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol). El vial se colocó bajo N_2 , luego se añadió DMA (1,9 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 17,5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y luego se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa seguido de FCC sobre gel de sílice

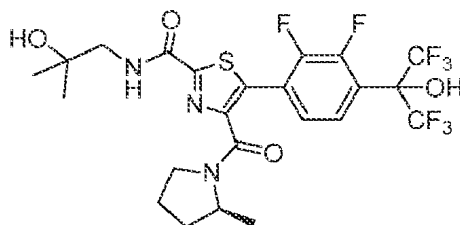
(EtOAc/DCM 0-70%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente incoloro. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55-4.34 (m, 1H), 4.07-3.66 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.34-1.31 (m, 6H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 604.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 21/1

(S)-5-(2,3-difluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

10



15

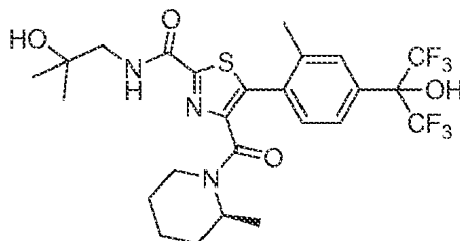
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 21, usando (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/1) en lugar de (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/3) en lugar de 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 7.65-7.52 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37-4.09 (m, 1H), 3.71-3.34 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 590.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 21/2

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

30



35

40

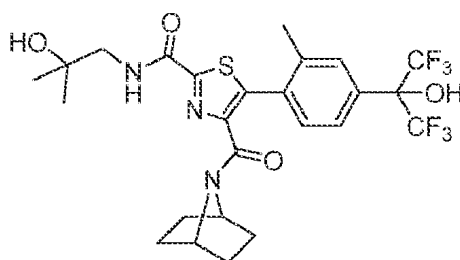
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 21, usando (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/3) en lugar de (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.89-4.41 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76-3.15 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 582.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Ejemplo 21/3

4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida

55



60

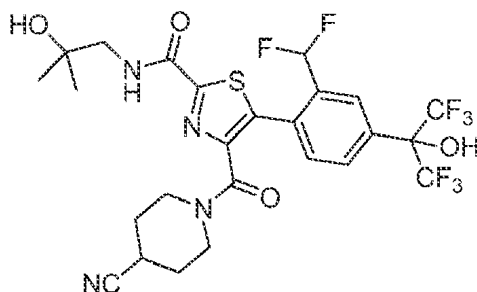
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 21, usando 4-(7-

65

azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 15/4) en lugar de (*S*)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 1.66-1.65 (m, 3H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 2H). MS (ESI): m/z 580.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

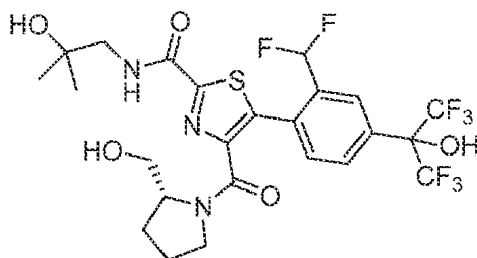
4-(4-cianopiperidina-1-carbonil)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Producto intermedio 14, paso final usando ácido 5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico (Producto intermedio 21) en lugar de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico y piperidina-4-carbonitrilo en lugar de clorhidrato de (*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.79 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.76-3.38 (m, 6H), 2.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): m/z 629.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22/1

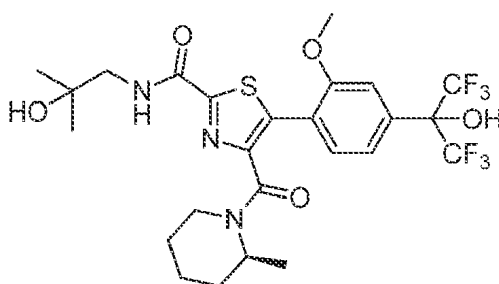
(*R*)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-hidroxi)metil)pirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Producto intermedio 14, paso final usando ácido 5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico (Producto intermedio 21) en lugar de ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico y (*R*)-pirrolidina-2-ilmetanol en lugar de clorhidrato de (*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros): δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 6.72 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.59-1.58 (m, 13H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI): m/z 620.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

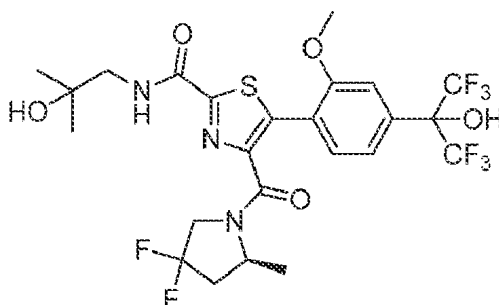
(*S*)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 15/2, usando 2-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol y 2-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.95 (s, 0.5H), 4.66 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 3.91 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 0.5H), 3.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.5H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 0.5H), 2.31 (s, 0.5H), 1.68-1.41 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 7H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.04-0.90 (m, 1.5H), 0.86-0.74 (m, 0.5H), 0.65-0.53 (m, 0.5H). MS (ESI): m/z 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

(S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida

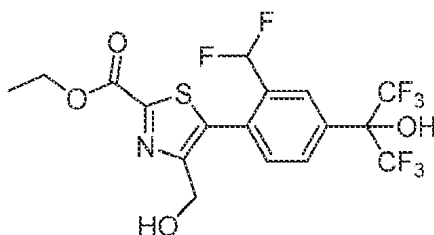


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 15/2, usando (S)-4-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.77-3.57 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 620.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos del Ejemplo 25-45 pueden elaborarse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

Ejemplo 25: Paso a

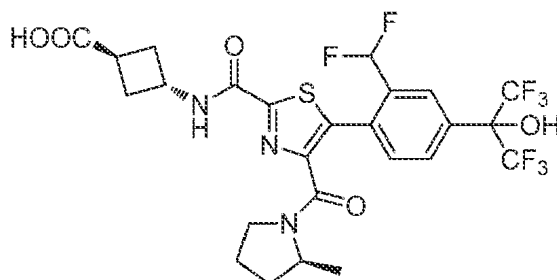
5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo



El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Producto intermedio 14, paso b, usando 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 18) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 25

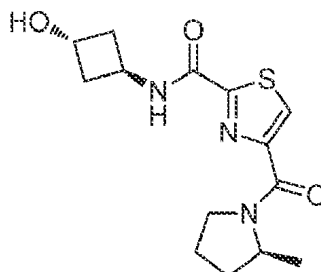
Ácido *trans*-3-(5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutanocarboxílico



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso a 5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 25, paso a) en lugar de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo y en el paso d (*S*)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de etil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina.

Ejemplo 26: Paso a

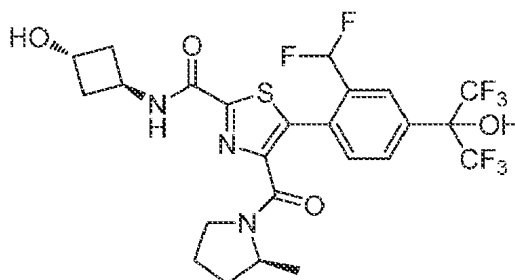
N-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-4-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (*S*)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final *trans*-3-aminociclobutanol en lugar de clorhidrato de (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol.

Ejemplo 26

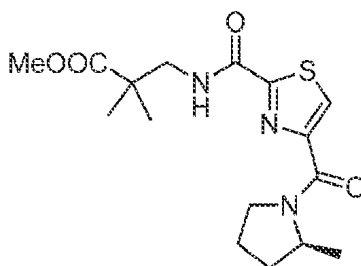
5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-4-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando *N*-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-4-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 26, paso a) en lugar de (*S*)-*N*-(2-hidroxipropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

Ejemplo 27: Paso a

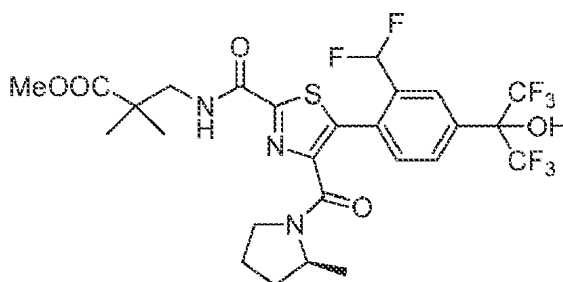
2,2-dimetil-3-(4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)propanoato de (*S*)-metilo



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final 3-amino 2,2-dimetilpropanoato de metilo en lugar de clorhidrato de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol.

Ejemplo 27: Paso b

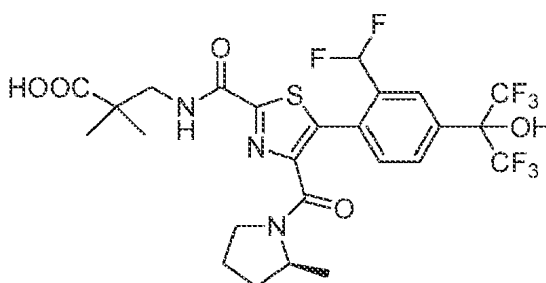
3- (5- (2- (difluorometil)- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxipropan- 2- il)fenil)- 4- (2- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 2,2-dimetil-3-(4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)propanoato de (S)-metilo (Ejemplo 27, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxipropan-2-ilo)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

Ejemplo 27

Ácido (S)-3-(5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoico

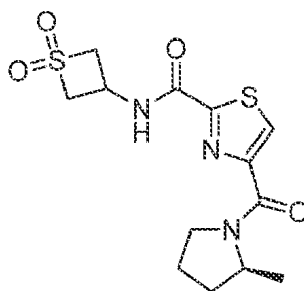


El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso final 3-(5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (Ejemplo 27, paso b) en lugar de 3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutano-carboxilato de *trans*-metilo.

Ejemplo 28: Paso a

(S)-N-(1,1-dioxidotetan-3-il)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

5



10

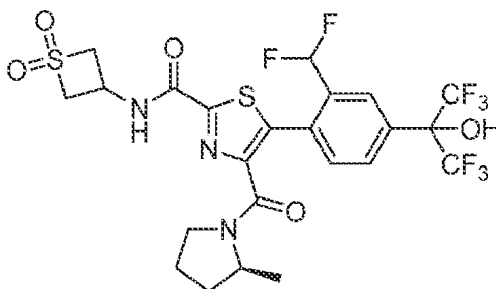
15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final 3-aminotietano 1,1-dióxido en lugar de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol.

Ejemplo 28

20

(S)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida

25



30

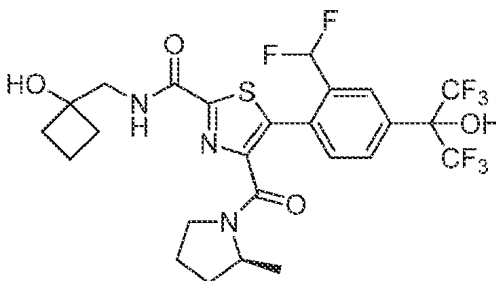
35 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 28, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida.

Ejemplo 29

40

(S)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida

45



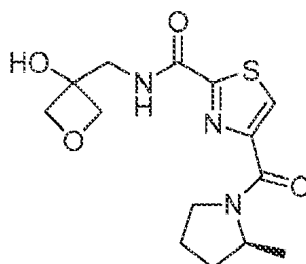
50

55 El compuesto del título puede prepararse usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 19, usando (S)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida (Producto intermedio 28) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 18) en lugar de 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 30: Paso a

(S)-N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonyl)tiazol-2-carboxamida

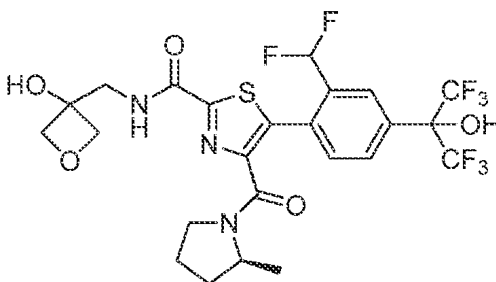
65



15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)- 2- metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)- 4,4- difluoro- 2- metilpirrolidina y en el paso final 3- (aminometilo)oxetan-3-ol en lugar de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol.

20 **Ejemplo 30**

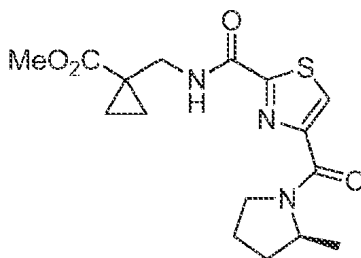
(S)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



35 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)- N- ((3- hidroxi oxetan-3-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 30, paso a) en lugar de (S)- N- (2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

40 **Ejemplo 31: Paso a**

1-((4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo



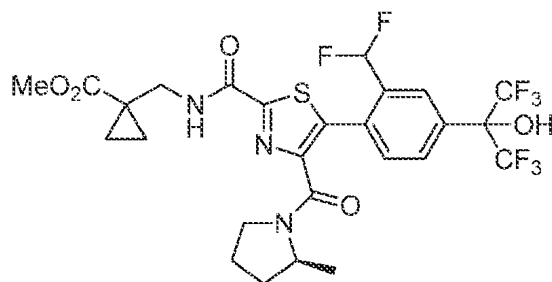
55 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)- 2- metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)- 4,4- difluoro- 2- metilpirrolidina y en el paso final 1- (aminometil)ciclopropanocarboxilato de metilo en lugar de (3R,5S)-piperidina-3,5-diol.

60 **Ejemplo 31: Paso b**

1- ((5- (2- (difluorometil)- 4- (1,1,1,3,3,3- hexafluoro- 2- hidroxiopropan- 2- il)fenil)- 4- (2)- metilpirrolidina- 1- carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo

65

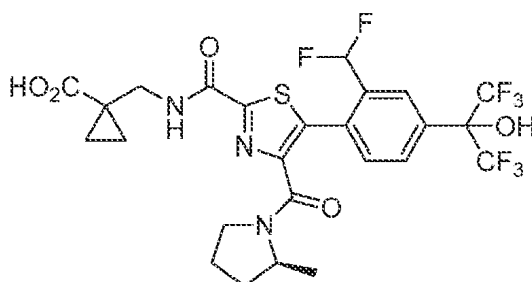
65



15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 1-((4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo (Ejemplo 31, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

20 **Ejemplo 31**

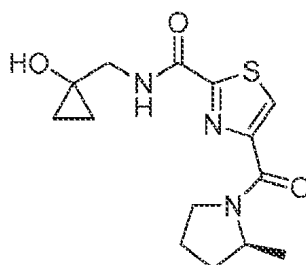
Ácido (S)-1-((5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxílico



35 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso final 1-((5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo (Ejemplo 31, paso b) en lugar de 3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutano-carboxilato de *trans*-metilo.

40 **Ejemplo 32: Paso a**

(S)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



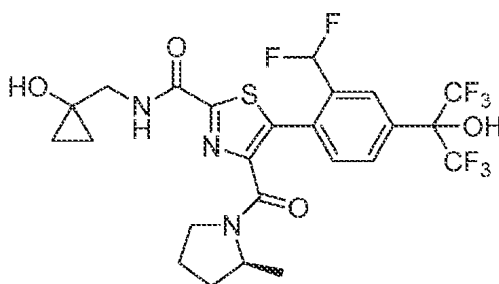
55 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final 1-(aminometil)ciclopropanol en lugar de (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol.

60 **Ejemplo 32**

(S)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida

60

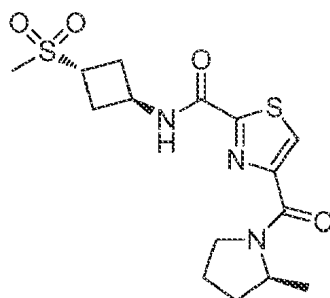
65



15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)- N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 32, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

15 **Ejemplo 33: Paso a**

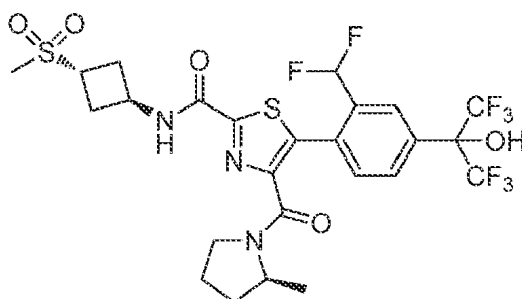
20 **4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(trans-3-(metilsulfonyl)ciclobutil)tiazol-2-carboxamida**



35 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final *trans*-3-(metilsulfonyl)ciclobutanamina en lugar de (3*R*,5*S*)-piperidina-3,5-diol.

40 **Ejemplo 33**

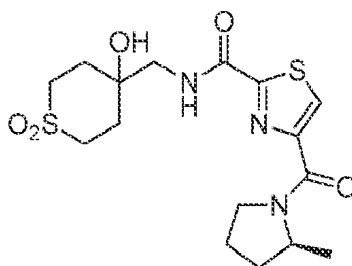
40 **5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(trans-3-(metilsulfonyl)ciclobutil)tiazol-2-carboxamida**



55 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(trans-3-(metilsulfonyl)ciclobutil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 33, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

60 **Ejemplo 34: Paso a**

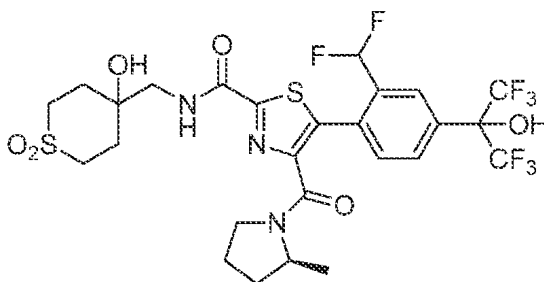
60 **(S)- N-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida**



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 15, usando en el paso a (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina y en el paso final 1,1-dióxido de 4- (aminometil)-4-hidroxitetrahydro-2H-tioperano en lugar de (3R,5S) -piperidina-3,5-diol.

Ejemplo 34

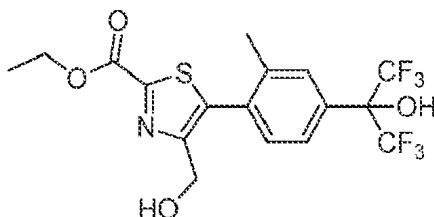
(S)-5-(2-(difluorometil)4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-N-((4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 34, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida.

Ejemplo 35: Paso a

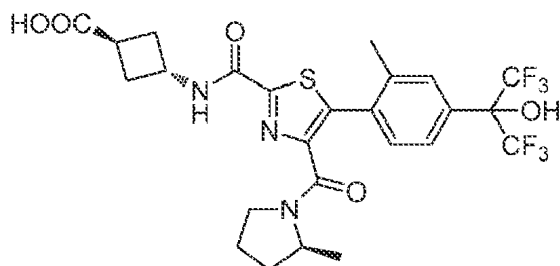
5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 14, paso b, usando 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 35

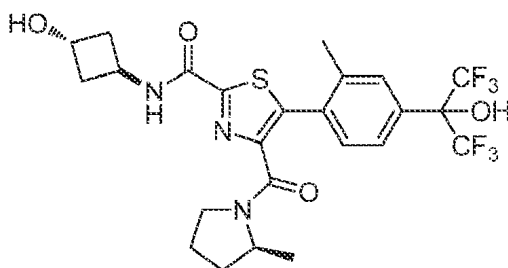
Ácido trans-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutanocarboxílico



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso a 5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 35, paso a) en lugar de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxilato de etilo y en el paso d (S)-2-metilpirrolidina en lugar de clorhidrato de etil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina.

Ejemplo 36

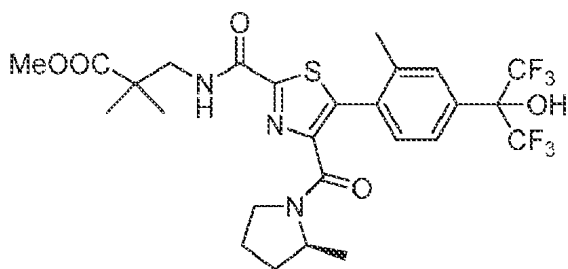
5-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 26, usando 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 37: Paso a

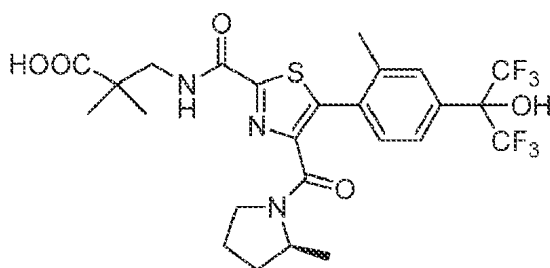
3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 2,2-dimetil-3-(4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)propanoato de (S)-metilo (Ejemplo 27, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 37

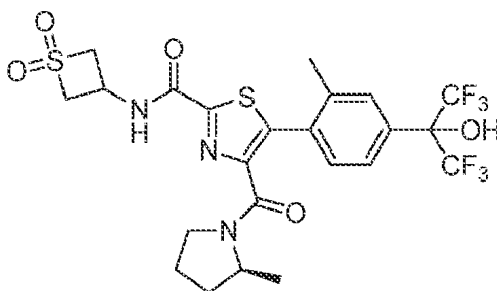
Ácido (S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoico



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso final 3-(5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-metilo (Ejemplo 37, paso a) en lugar de 3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutano-carboxilato de *trans*-metilo.

Ejemplo 38

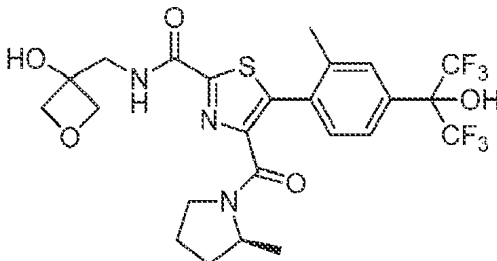
(S)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 28, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 39

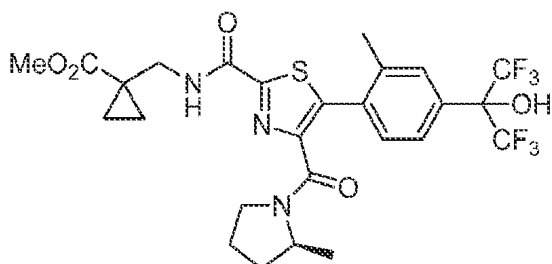
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 30, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 40: Paso a

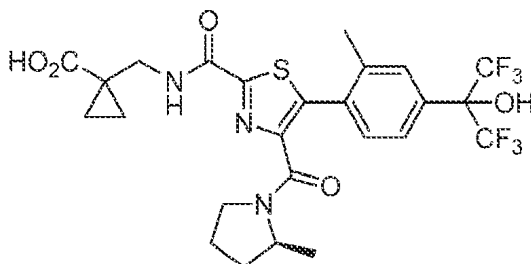
1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo



15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 1-((4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo (Ejemplo 31, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 40

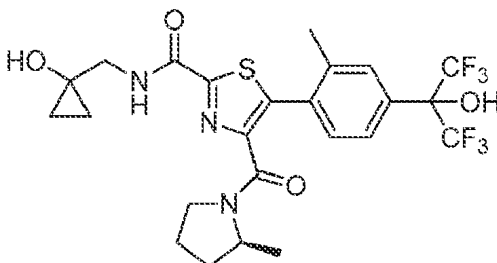
20 **Ácido (S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxílico**



35 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 12, usando en el paso final 1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamido)metil)ciclopropanocarboxilato de (S)-metilo (Ejemplo 40, paso a) en lugar de 3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)tiazol-2-carboxamido)ciclobutano-carboxilato de *trans*-metilo

Ejemplo 41

40 **(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida**

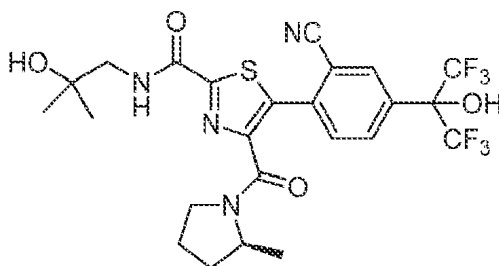


55 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando (S)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida (Ejemplo 32, paso a) en lugar de (S)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida y 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Producto intermedio 3/2) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

Ejemplo 42

60 **5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-N-(*trans*-3-(metilsulfonil)ciclobutil)tiazol-2-carboxamida**

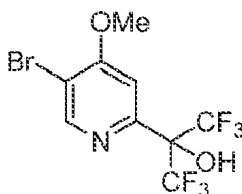
65



15 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 2-bromo-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 44, paso a) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

15 **Ejemplo 45: Paso a**

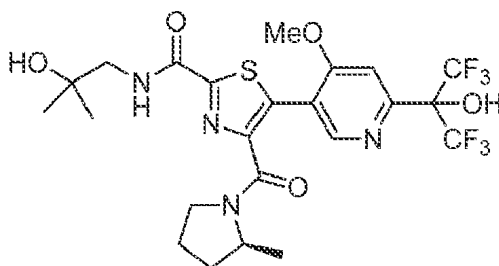
20 **2-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**



30 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Producto intermedio 26, usando en el paso b 5-bromo-4-metoxipiridin-2-amina en lugar de 4-bromo-2-cloro-3-fluoroanilina.

30 **Ejemplo 45**

35 **(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4-metoxipiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida**



45 El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 15, usando 2-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Ejemplo 45, paso a) en lugar de 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

50 **DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO**

50 Ensayo ThermoFluor®

55 El 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 las proteínas (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 6, 429-40, and Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., y Todd, M. J. (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 unión de equilibrio (K_D).

60 En un experimento ThermoFluor® donde se monitoriza la estabilidad de proteínas como la temperatura se aumenta de manera constante, un ligando de unión en equilibrio hace que el punto medio de una transición de despliegue (T_m) tenga lugar a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como un ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden

de rango de cualquiera de los valores de ΔT_m en una única concentración de compuesto o en términos de valores de K_D , estimados a partir de las curvas de respuesta a la concentración.

Ensayo de ensayo ThermoFluor® de RORyt

5 Para el constructo RORyt utilizado 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, acceso 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 LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de *E. coli* pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene un marcador His N-terminal en marco y un sitio de escisión de proteasa TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) en sentido ascendente de la secuencia del inserto clonado. La secuencia de aminoácidos para el constructo RORyt usada en el ensayo ThermoFluor® se muestra como SEQ ID NO: 4.

15 Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo usando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, L.L.C. 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 de 384 pocillos negras (Abgene) y se cubren con aceite de silicona (1 μ l, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

20 Las placas de ensayo con código de barras se cargan robóticamente en un bloque térmico de tipo PCR controlado termostáticamente y luego se calientan a una tasa de incremento 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 usando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, que dio como resultado lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Las imágenes se recogieron para 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 del ensayo fueron las siguientes:

30 0,065 mg/ml RORyt
60 μ M 1,8-ANS
100 mM Hepes, pH 7.0
10 mM NaCl
35 215 mM GSH
0.002% Tween-20

40 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 (la columna 12 es un pocillo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensaron robóticamente directamente en placas de ensayo (1x = 46 nl) usando un instrumento de manejo de líquido capilar Hummingbird (Digilab). Después de dispensar el compuesto, se añadieron 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.

45 La afinidad de unión se estimó como se ha descrito anteriormente (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66) usando los siguientes parámetros termodinámicos de despliegue de proteínas:

50 RORyt T_m de Referencia: 47.8° C
 $\Delta H_{(T_m)} = 115$ kcal/mol
 $\Delta C_{p(T_m)} = 3$ kcal/mol

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CELULAS

55 Ensayo Informador RORyt (humano de longitud completa):
Se han usado tres protocolos de ensayo informador similares, que se muestran a continuación, para probar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORyt sobre la activación transcripcional accionada por el RORyt humano de longitud completa. Los tres proporcionan datos similares y se pueden usar indistintamente.

60 Condiciones A

65 Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno de los cuales expresa la proteína de fusión (DBD)-RORyt del dominio de unión a GAL4-ADN bajo control de un promotor de CMV (NH2- Gal4- DBD:RORC- COOH en pCMV- BD, Stratagene N° 211342), y dos plásmidos

informadores - el indicador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega N° 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, N° de acceso NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Se colocaron en placas células HEK293T a 35000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio MEM con FBS al 8,6%. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo usando una solución de PEI con 170,5 ng de ADN total/pocillo (50 ng de pCMV-BD-ROR más 20 ng de informador pFR-Luc y 0,5 ng de informador pRL-CMV más 100 ng de ADN portador (Clontech N° 630440) para cada pocillo). 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 del 1,1% y DMSO del 0,1%. Después de la noche de incubación (de 16 a 20 horas), se eliminaron los medios y las células se lisaron con 20 µl de tampón de lisis pasivo 1x (Promega) durante 10-15 minutos. La luminiscencia se midió usando 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 frente a los valores de DMSO solamente y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, y luego se normalizaron adicionalmente frente a las señales de Renilla. Los IC50 se generaron trazando los datos normalizados de Renilla finales frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control de DMSO.

Condiciones B

Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno de los cuales expresa la proteína de fusión (DBD)-RORyt del dominio de unión a GAL4-ADN bajo control de un promotor de CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene N° 211342), y dos plásmidos informadores - el informador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega N° 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, Acceso NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Se colocaron en placas células HEK293T 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 usando una solución de PEI con 170.5 ng de ADN total/pocillo (50 ng de pCMV-BD-ROR más 20 ng de informador pFR-Luc y 0,5 ng de informador pRL-CMV más 100 ng de ADN portador (Clontech N° 630440) para cada pocillo). 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 del 1,3% y DMSO del 0,1%. Después de la 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 usando un lector de placas BMG Pherastar. A cada pocillo, se añadieron 50 µl de reactivo Stop and Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió usando 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 frente a los valores de DMSO solamente y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, luego se normalizaron adicionalmente frente a las señales de Renilla. Los IC50 se generaron trazando los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control de DMSO.

Condiciones C

Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno de los cuales expresa la proteína de fusión (DBD)-RORyt del dominio de unión GAL4-ADN bajo control de un promotor de CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene N° 211342), y dos plásmidos informadores - el informador de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa de Renilla bajo el control del promotor de CMV (pRL-CMV, Promega N° 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, Acceso NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Se colocaron en placas 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 usando una solución de PEI con 42,6 ng de ADN total/pocillo (12,5 ng de pCMV-BD-ROR más 5 ng de informador pFR-Luc y 0,125 ng de informador pRL-CMV más 25 ng de ADN portador (Clontech N° 630440) para cada pocillo). 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 del 1,3% y DMSO del 0,1%. Después de la 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 10 minutos de incubación con 20 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de la luciferasa de luciérnaga se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. A cada pocillo, se añadieron 20 µl de reactivo Stop and Glo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de Renilla se midió usando un lector de placas BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, los valores de luciérnaga se normalizaron frente a los valores de DMSO solamente y los valores del compuesto de referencia a la concentración de saturación, luego se normalizaron adicionalmente frente a las señales de Renilla. Los IC50 se

generaron trazando los datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control de DMSO.

Ensayo de Th17 humano

5 El ensayo de Th17 humano prueba el efecto de los compuestos moduladores de ROR γ t en la producción de IL-17 por las células T CD4 bajo condiciones que favorecen la diferenciación de Th17. Se aislaron células CD4⁺T totales de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando un kit de aislamiento de células CD4⁺T II, 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, estreptomycin, glutamato y β -mercaptoetanol y se añadieron a placas de 96 pocillos a 1,5x10⁵ por 100 μ l por pocillo. Se añadieron 50 μ l de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO del 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, luego se añadieron 50 μ l de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en el medio de diferenciación fueron: 3x10⁶/ml de perlas anti-CD3/CD28 (preparadas con el kit de activación/expansión de células T humanas, Miltenyi Biotec), 10 μ g/ml de anti-IL4, 10 μ g/ml de anti-IFN γ , 10 ng/ml de IL1 β , 10 ng/ml de IL23, 50 ng/ml de IL6, 3 ng/ml de TGF β y 20 U/ml de IL2. Las células se cultivaron a 37^o C y 5% de CO₂ durante 3 días Se recogieron los sobrenadantes y la IL-17 acumulada en el cultivo se midió usando una placa de citoquinas MULTI-SPOT[®] siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapoló a partir de la curva estándar. Los IC₅₀ se determinaron mediante GraphPad.

Tabla 1

Ejemplo N°	Ensayo ThermoFluor [®] , Kd (μ M)	Ensayo Informador de ROR γ t (FL) A, IC ₅₀ (μ M)	Ensayo Informador de ROR γ t (FL) A, % de inhibición @ 6 μ M	Ensayo Informador B o C de ROR γ t (FL), IC ₅₀ (μ M)	Ensayo Informador B o C de ROR γ t (FL), % de inhibición @ 6 μ M	Ensayo Th17 humano, IC ₅₀ (μ M)
1	0.0056	0.0070	105**	ND	ND	ND
2	0.0057	0.014	104**	ND	ND	ND
2/1	0.00016	0.014	103**	ND	ND	ND
2/2	0.00022	0.010	101***	ND	ND	ND
2/3a	0.0049	0.050	104**	ND	ND	ND
2/3b	0.0071	0.037	96**	ND	ND	ND
2/3c	0.0055	0.038	99**	ND	ND	ND
2/4	0.0037	0.024	103**	ND	ND	ND
2/5	0.00067	0.0049	107**	ND	ND	ND
2/6	0.0031	0.016	104**	ND	ND	ND
2/7	0.00056	0.0080	104**	ND	ND	ND
2/8	0.00030	0.012	103**	0.0026	108**	0.017
2/9	0.027	0.067	103**	ND	ND	ND
2/10	0.013	0.025	105**	ND	ND	ND
2/11	0.0061	0.020	100**	ND	ND	ND
2/12	0.018	0.026	100**	ND	ND	ND
2/13	0.00043	0.010	103***	ND	ND	ND
2/14	0.044	0.083	106	ND	ND	ND
2/15	0.00018	0.0050	106***	ND	ND	ND
2/16	ND	0.43	86**	ND	ND	ND
3	0.0046	0.012	104**	ND	ND	ND
3/1	0.011	0.016	103***	ND	ND	ND
3/2	0.0097	0.020	103**	ND	ND	ND

ES 2 724 556 T3

(continuación)

Ejemplo N°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	Ensayo Informador de RORyt (FL) A, IC ₅₀ (µM)	Ensayo Informador de RORyt (FL) A, % de inhibición @ 6 µM	Ensayo Informador B o C de RORyt (FL), IC ₅₀ (µM)	Ensayo Informador B o C de RORyt (FL), % de inhibición @ 6 µM	Ensayo Th17 humano, IC ₅₀ (µM)
5	3/3a	0.017	0.018	100****	ND	ND
	3/3b	0.0036	0.0090	104****	ND	ND
10	3/4	0.010	0.014	100**	ND	ND
	3/5	0.050	0.029	100**	ND	ND
	3/6	0.022	0.032	103**	ND	ND
15	3/7	0.034	0.052	102**	ND	ND
	3/8	0.038	0.026	100**	ND	ND
	3/9	0.019	0.029	102**	ND	ND
20	3/10	0.024	0.13	97**	ND	ND
	3/11	0.068	2.9	26	ND	ND
	4	0.41	0.35	87**	ND	ND
25	5	0.0029	0.022	105**	ND	ND
	6	0.0038	0.032	102	ND	ND
	6/1	0.0021	0.010	101**	ND	0.042
	6/2	0.011	0.041	102**	ND	ND
30	7	0.0027	0.017	106**	ND	ND
	8	0.00015	0.011	102****	ND	ND
	9	0.000070	0.010	102**	ND	ND
35	9/1	0.00011	0.014	103**	ND	0.013
	9/2	0.00011	0.033	106**	ND	ND
	9/3	0.0080	0.019	104**	ND	ND
40	9/4	0.0031	0.012	106**	ND	ND
	9/5	0.033	0.078	101**	ND	ND
	10	0.0021	0.013	103	ND	ND
45	10/1	0.026	0.12	107	ND	ND
	10/2	0.0032	0.018	103**	ND	ND
	10/3	0.0025	0.032	105	ND	ND
50	10/4	0.0014	0.020	103**	ND	ND
	10/5	0.00083	0.014	106**	ND	ND
	10/6	0.0028	0.029	102**	ND	ND
55	11a	0,59	0,55	78**	ND	ND
	11b	0.40	0.33	89**	ND	ND
	12	ND	0.049	104	ND	ND
	13	0.42	1.1	88	ND	ND
60	14	0.047	0.28	100	ND	ND
	14/1	0.00050	0.015	104**	ND	ND
	14/2	0.014	0.032	99**	ND	ND

65

(continuación)

Ejemplo N°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	Ensayo Informador de RORyt (FL) A, IC ₅₀ (µM)	Ensayo Informador de RORyt (FL) A, % de inhibición @ 6 µM	Ensayo Informador B o C de RORyt (FL), IC ₅₀ (µM)	Ensayo Informador B o C de RORyt (FL),% de inhibición @ 6 µM	Ensayo Th17 humano, IC ₅₀ (µM)	
5	15	0.0011	0.027	105	0.010	107*	0.047
	15/1	0,55	ND	ND	0.35	96	ND
10	15/2	0.000060	ND	ND	0.0022	91*	ND
	15/3	0.0014	ND	ND	0.011	99*	ND
	15/4	0.0094	ND	ND	0.054	105	ND
15	15/5	0.0011	ND	ND	0.015	113	ND
	15/6	0.00091	ND	ND	0.024	107*	ND
	15/7	0.0017	ND	ND	0.0097	102	ND
20	15/8	0.00029	ND	ND	0.013	101*	ND
	15/9	0.00046	ND	ND	0.0082	96*	ND
	15/10	0.00026	ND	ND	0.0079	97*	ND
25	15/11	0.021	ND	ND	0.051	121*	ND
	16	0.0088	0.046	101**	ND	ND	ND
	17	0.0000090	0.048	105	ND	ND	ND
30	18	0.0023	ND	ND	0.012	99	ND
	18/1	0.000080	ND	ND	0.014	105	ND
	18/2	0.0044	ND	ND	0.076	104	ND
	18/3	0.23	ND	ND	0.73	68*	ND
35	19	0.0021	ND	ND	0.014	107	0.055
	19/1	0.49	ND	ND	0.56	79*	ND
40	20	0.00017	ND	ND	0.016	102**	ND
	21	0.00035	ND	ND	0.0052	109*	ND
	21/1	0.0087	ND	ND	0.053	107	ND
	21/2	0.00021	ND	ND	0.0039	101*	ND
45	21/3	0.0021	ND	ND	0.015	96*	ND
	22	0.11	0.42	99	ND	ND	ND
	22/1	0.14	0.91	102	ND	ND	ND
50	23	0.00029	ND	ND	0.0022	99*	ND
	24	0.00084	ND	ND	0.0033	103*	ND

55 Todos los datos mostrados en la Tabla 1 son o el valor de un punto de datos o la media de más de un punto de datos. ND: valor no determinado. * el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 3 µM, ** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 2 µM, *** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,67 µM, **** el % de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,22 µM. Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con propósitos de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

LISTADO DE SECUENCIAS

65 <110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> ALCOHOLES TRIFLUOROMETILICOS COMO MODULADORES DE RORYt

<130> PRD3357

5

<140> Número de Solicitud

<141> Fecha de Presentación Actual (año-mes-día)

<160> 4

10

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> ADN

15

<213> Homo sapiens

<400> 1

20	agagagctag gtgcagagct tcagggtgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct	60
	gccgccagct gcaccccact cctggaccac ccctgctga gaaggacagg gagccaaggc	120
	cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaatctgt	180
25	ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggcttc	240
	ttccgccgga gccagcgctg taacggggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc	300
30	atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg	360
	ggcatgtccc gagatgctgt caagttcggc cgcatgtcca agaagcagag ggacagcctg	420
	catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc	480
35	aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccca	540
	gacgggcagc tgcccctggg ctctctgcct gacctgcctg aggcttctgc ctgtccccct	600
40	ggcctcctga aagcctcagg ctctggggcc tcatattcca acaacttggc caaggcaggg	660
	ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga	720
45	gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag	780
	gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc	840
	agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg	900
50	cagagcgtct gcaagtccca cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg	960
	cagcgctcca acatcttctc cggggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg	1020
55	gagatgtggg aacgggtgtc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc	1080
	gccaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa	1140
60	gcaggagcaa tggaaagtgt gctggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
	acggctcttt ttgaaggcaa atacgggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc	1260

65

ES 2 724 556 T3

gagctcatca gctccatctt tgactttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag 1320
 gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcggcc agggtccaa 1380
 5 gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc 1440
 tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc 1500
 10 ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttcagc acctccacc catcgtggtc 1560
 caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg 1620
 gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca 1680
 15 cctccctgga ccccgttcca cctcaccct tttcctttcc catgaaccct ggagggtggt 1740
 ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgoggctgg ctttctgtca gcaggccggc 1800
 20 ctggcagtgg gacaatcgcc agaggggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct 1860
 ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggt 1920
 gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aacaggggc atccagggtc 1980
 ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa 2040
 atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctcagagact 2100
 30 ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct 2160
 ctgccttctc cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctgggggtct 2220
 35 aacccaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg 2280
 tgtgggacta gggtaaatg aaggccaaga gcatctcaga 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 tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac 2580
 tgatcttggg tctgggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag 2640
 50 aagaccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct 2700
 ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaagg aagcagatgt 2760
 gatcacatca ccccgctatt gggcacogct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
 55 ggctggggcc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca 2880
 gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
 60 ttgggggtgg gatttgtgtc tctaagggga cgggttcac ttagtaaaca taaaccccaa 3000
 cttgtgcat tctttataaa atgattttaa aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

ES 2 724 556 T3

<211> 786
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 2

	agcacaccgg aggcacccta tgccctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
10	tgcaagtcct acaggggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgtcc	120
	aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
	gaacgggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tggaggagtt cgccaagagg	240
15	ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
	atggaagtgg tgctgggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
20	tttgaaggca aatacgggtgg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
	agctccatct ttgacttctc ccaactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480
	gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg	540
25	aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact	600
	catcgccaaa gcacctctggc aaagctgcc aaccaagggga agcttcggag cctgtgtagc	660
30	cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct	720
	ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc	780
35	aagtga	786

<210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sitio de escisión de proteasa TurboTEV

45 <400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
 1 5

<210> 4
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Constructo usado en el ensayo Thermofluor

<400> 4

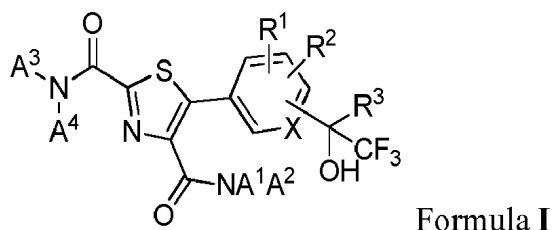
60	Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr	
	1 5 10 15	
65	Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu	
	20 25 30	

ES 2 724 556 T3

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu
 35 40 45
 5 Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile
 50 55 60
 10 Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu
 65 70 75 80
 15 Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val
 85 90 95
 20 Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn
 100 105 110
 25 Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val
 115 120 125
 30 Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu
 130 135 140
 35 Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
 165 170 175
 40 Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
 180 185 190
 45 Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
 195 200 205
 50 Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
 210 215 220
 55 Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
 225 230 235 240
 60 Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
 245 250 255
 65 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
 275 280

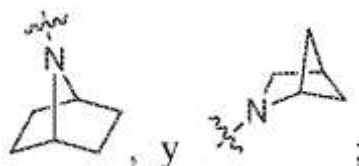
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I.

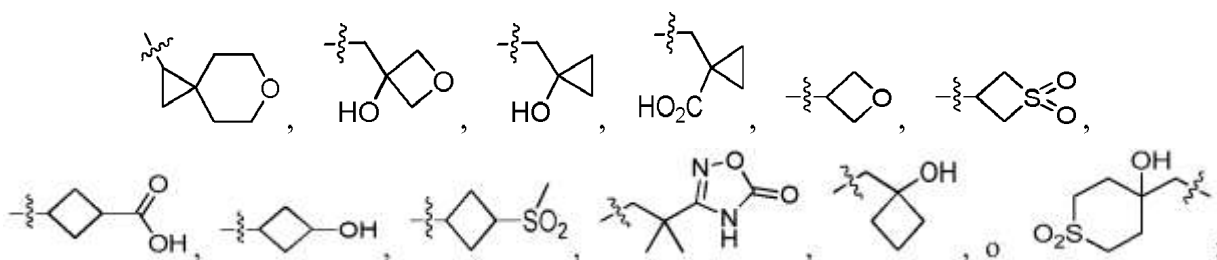


en donde

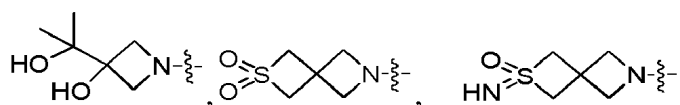
15 X es CH, CR¹ o N;
 A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;
 A² es ciclobutilo, o alquilo C₍₁₋₄₎, en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;
 20 o A¹ y A² se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de azetidinio, piperidinilo, pirrolidinilo,



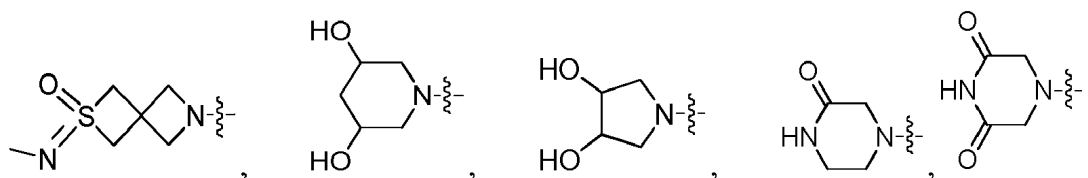
30 en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, CF₃, CH₃, -CN y CH₂OH;
 R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F, CH₃ o -CN;
 R² es H, F o Cl;
 35 o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;
 R³ es CF₃, o CH₂CH₃;
 A³ es H
 A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,



55 en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de COOH, CONH₂, -CN y OH;
 o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para hacer un anillo seleccionado del grupo que consiste de

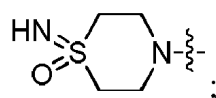


5



y

10



15

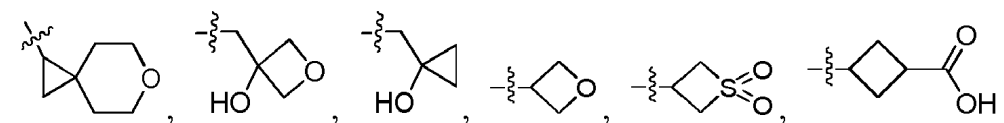
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

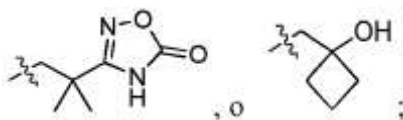
20

R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F o CH₃;
A⁴ es H, alquilo C₍₁₋₅₎,

25



30

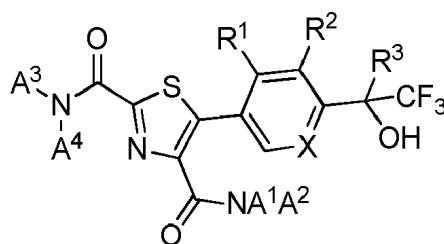


35

en donde dicho alquilo C₍₁₋₅₎ está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de CONH₂, -CN y OH; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, de Fórmula II:

40



45

Formula II

50

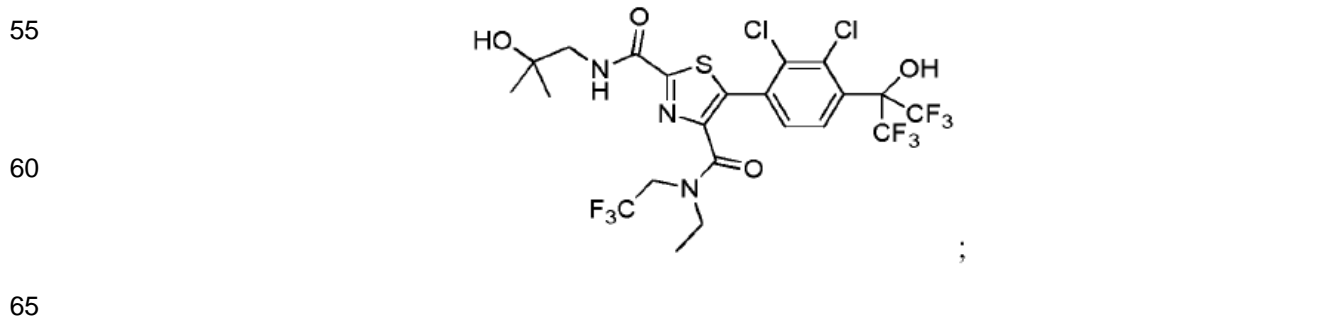
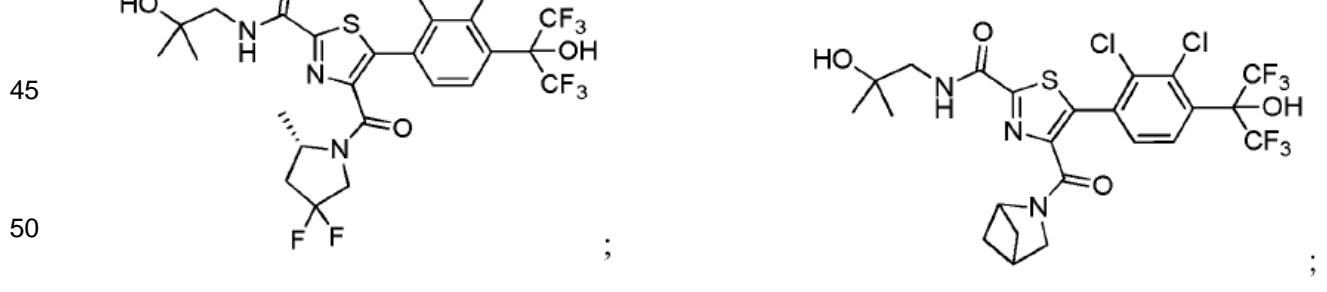
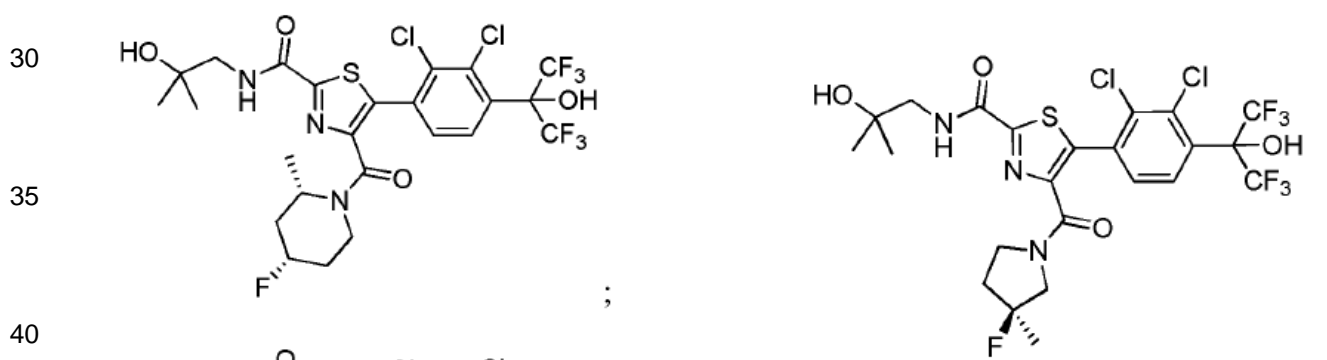
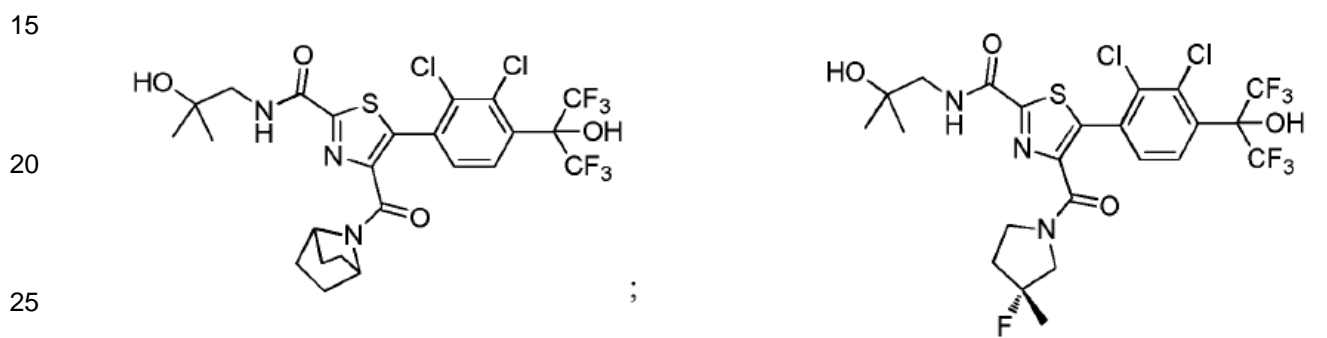
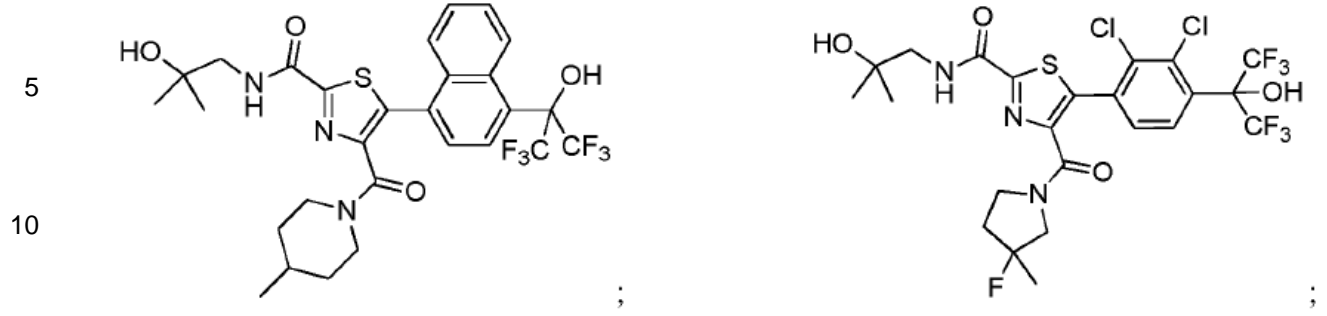
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

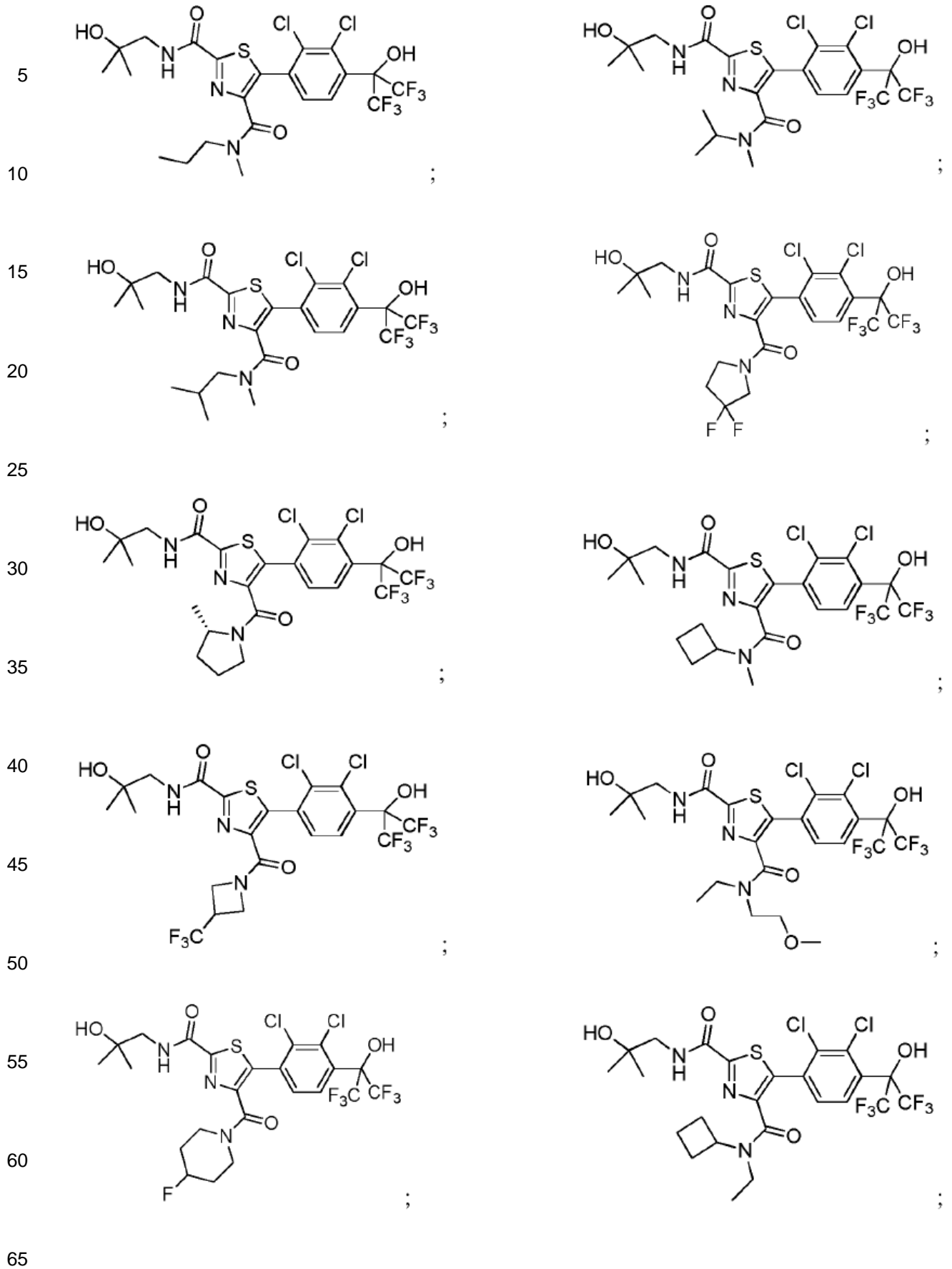
4. El compuesto de la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste de:

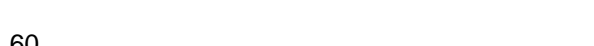
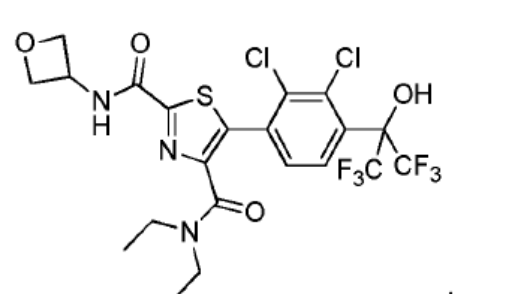
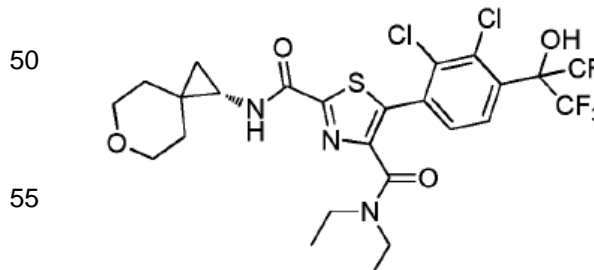
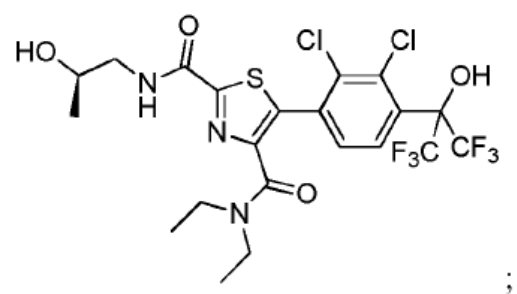
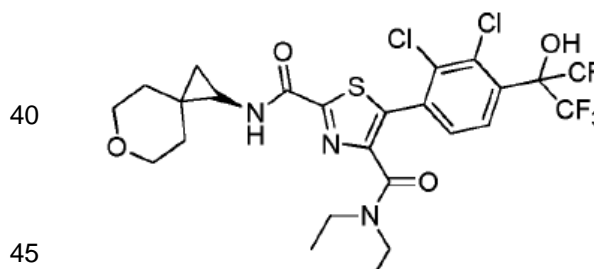
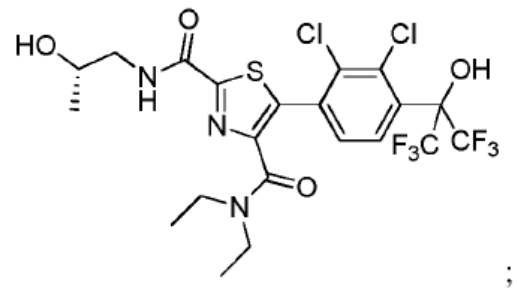
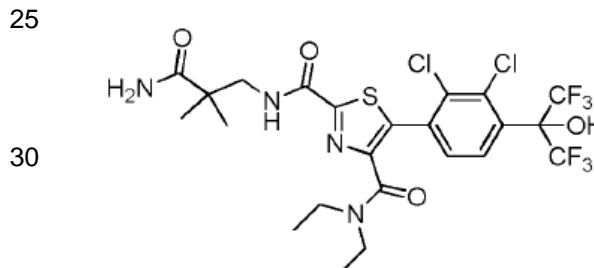
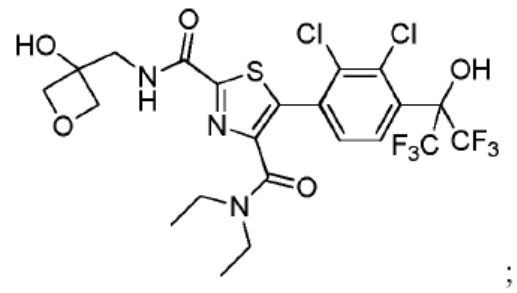
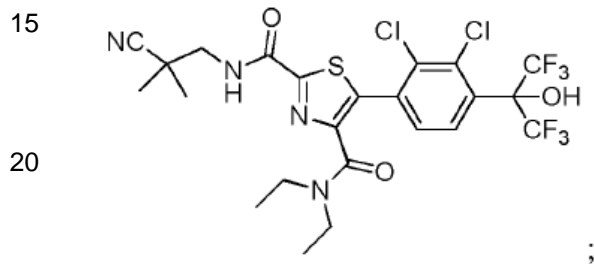
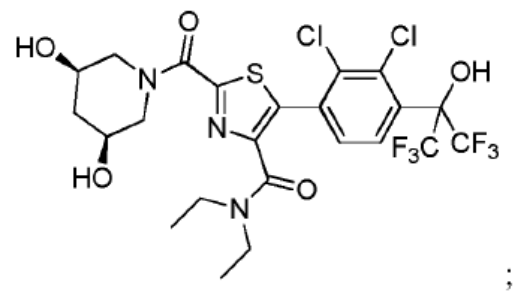
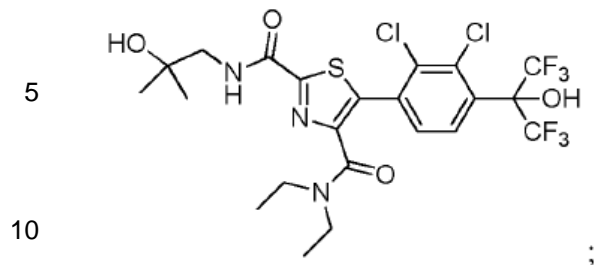
55

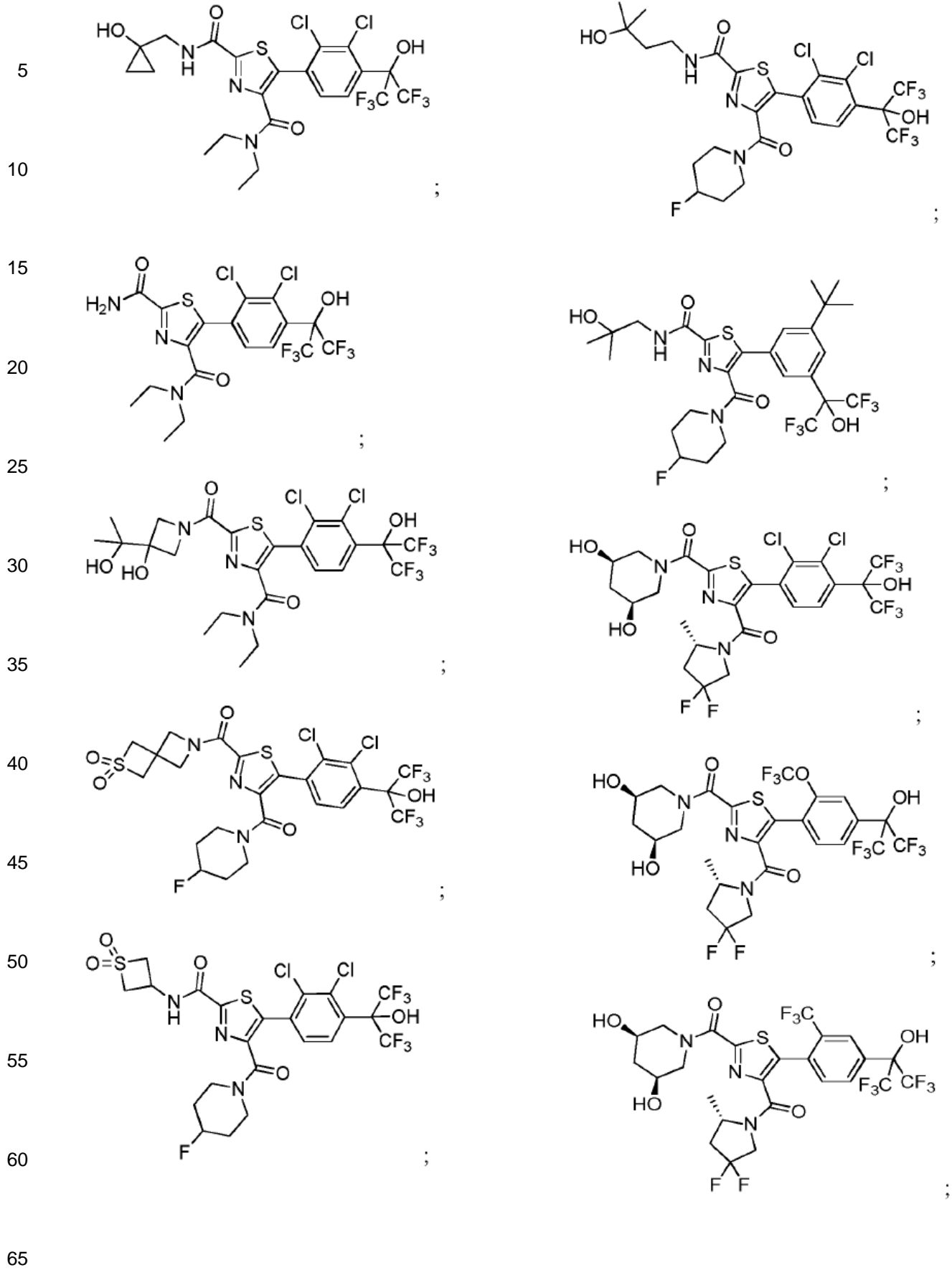
60

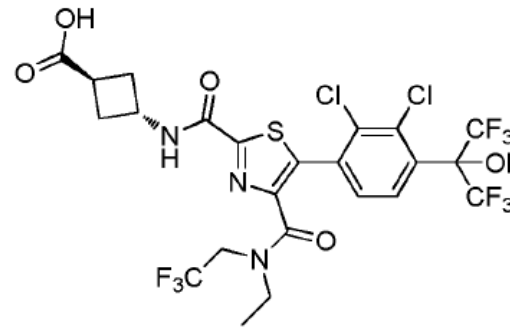
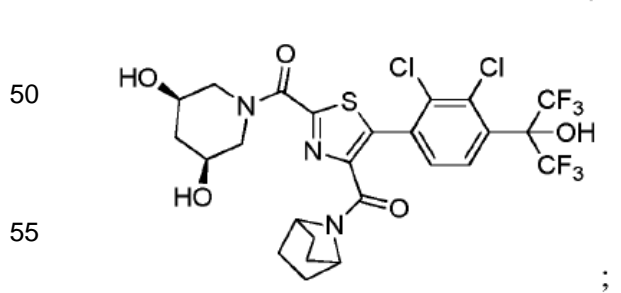
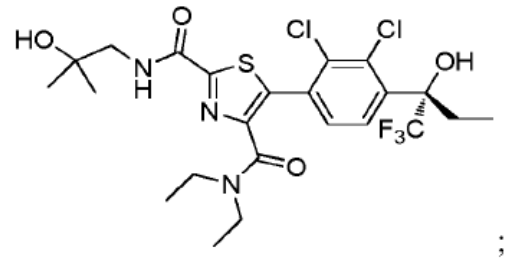
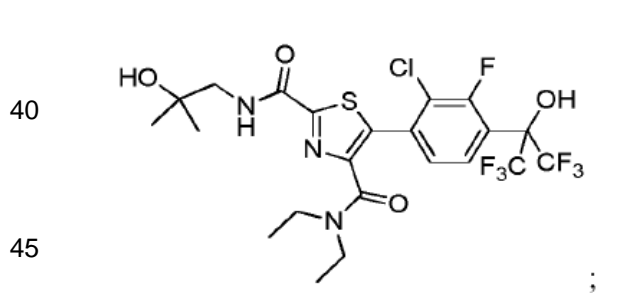
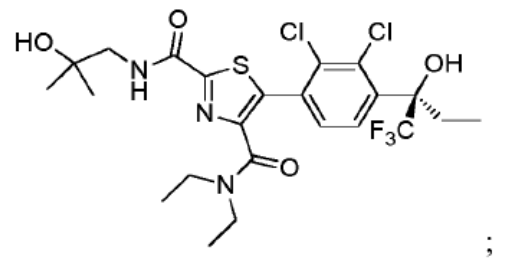
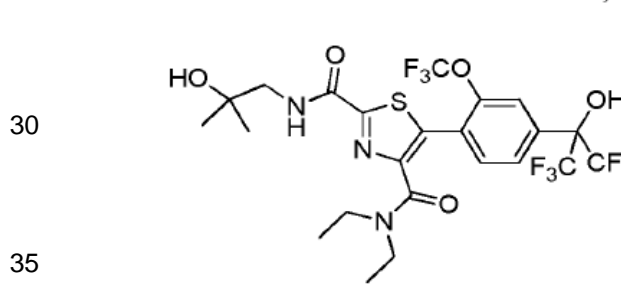
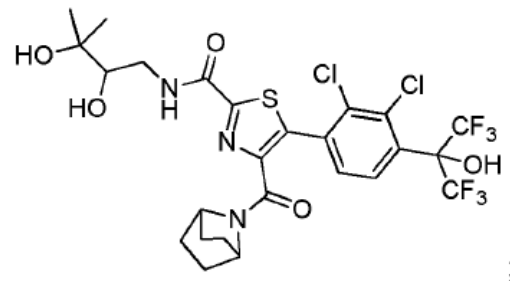
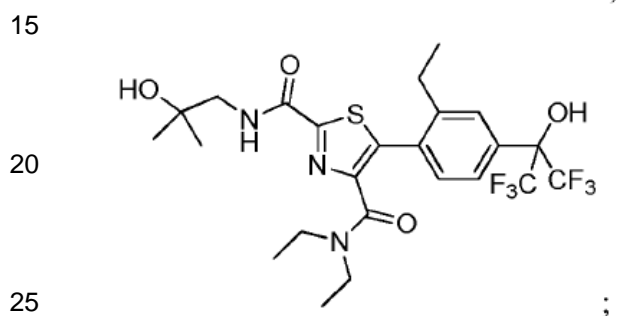
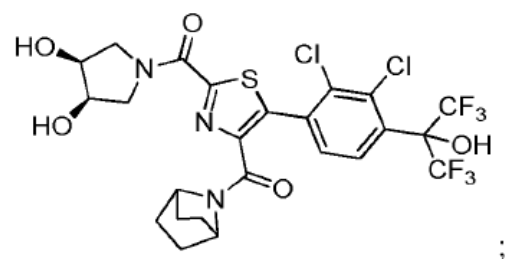
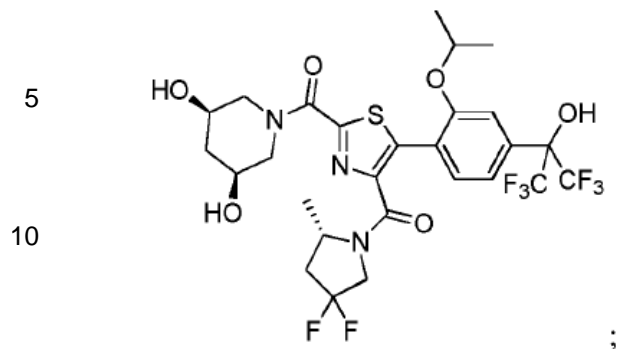
65

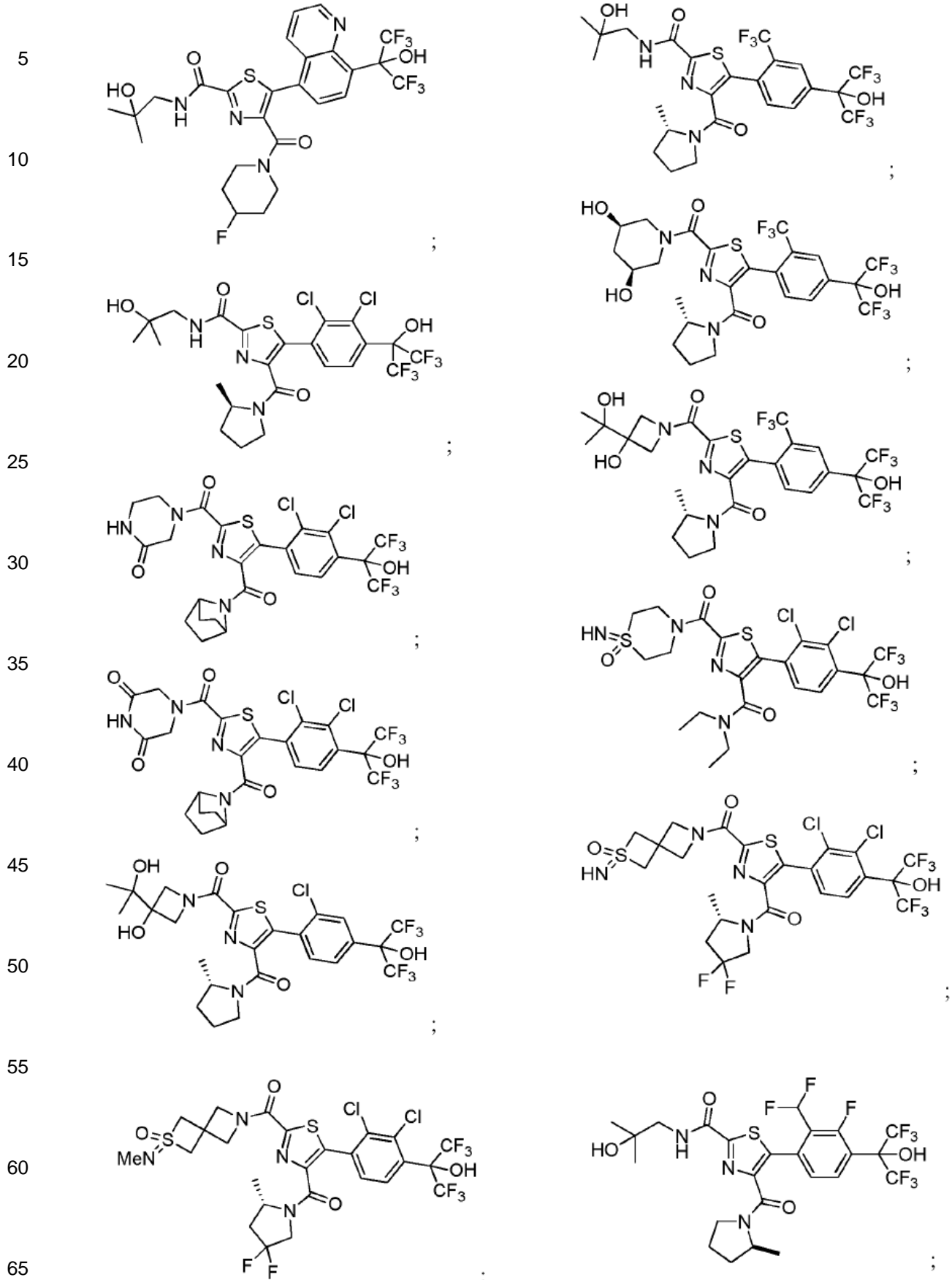


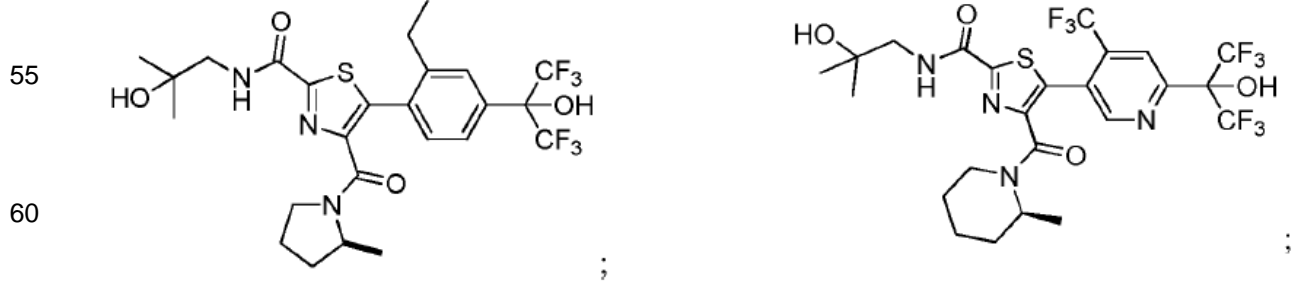
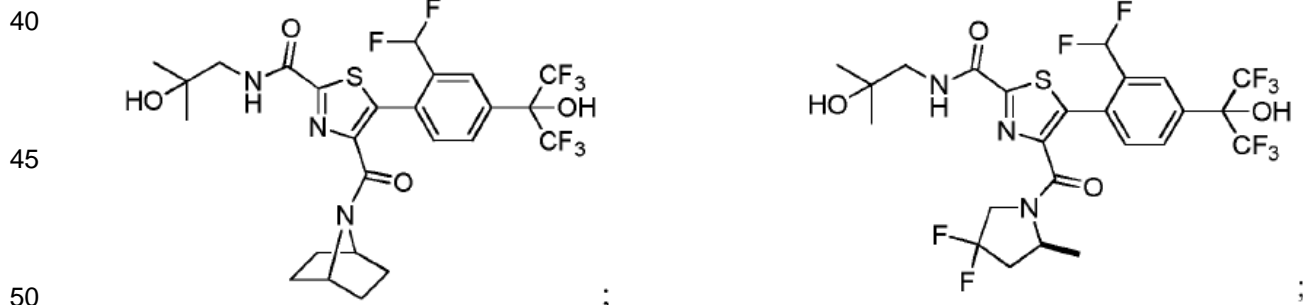
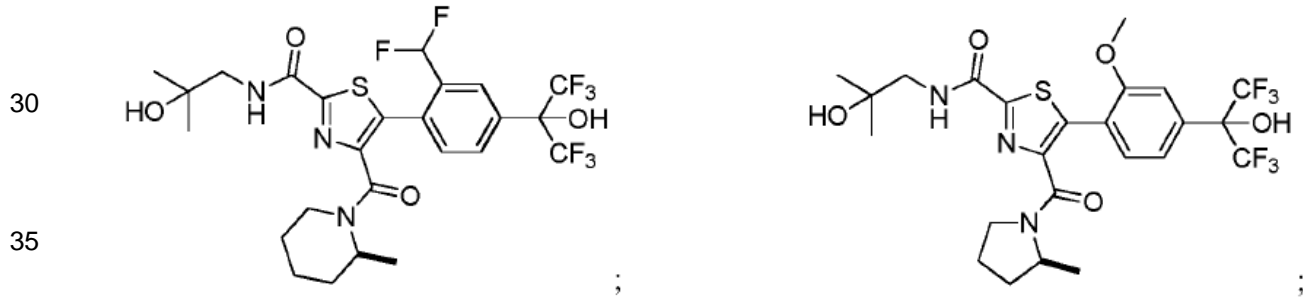
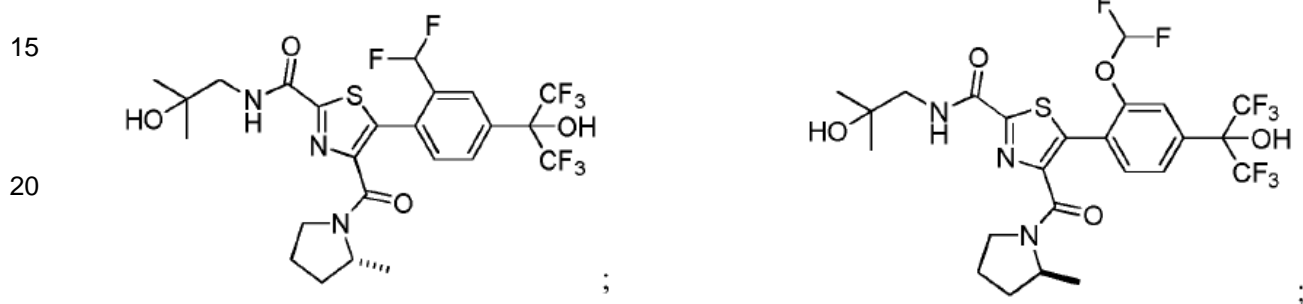
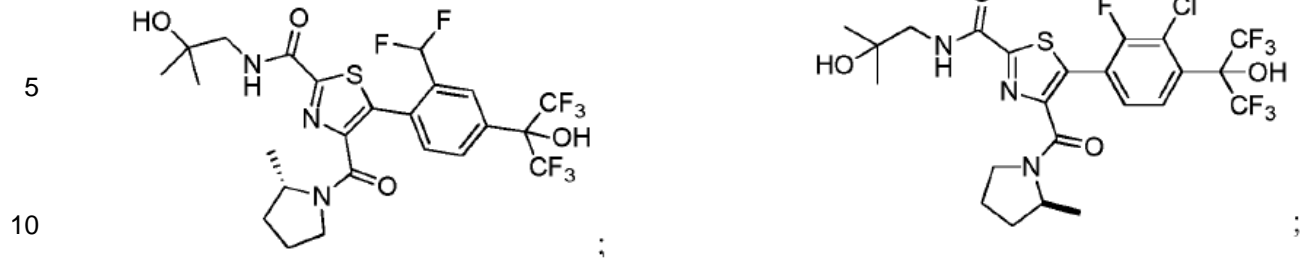


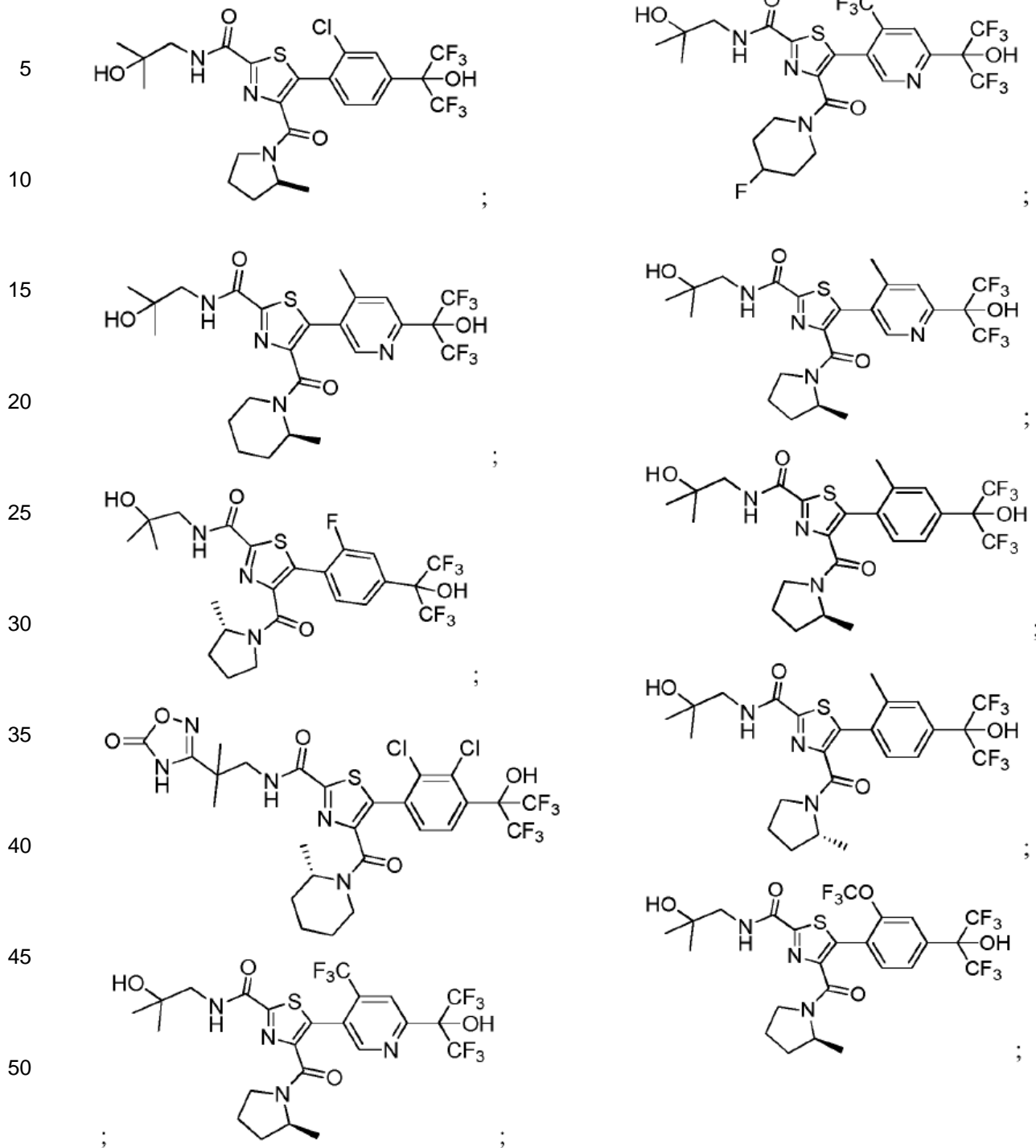








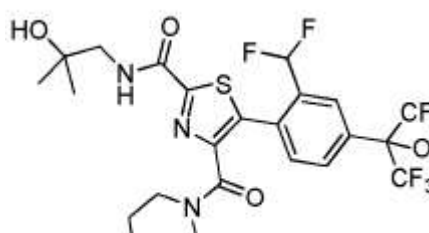
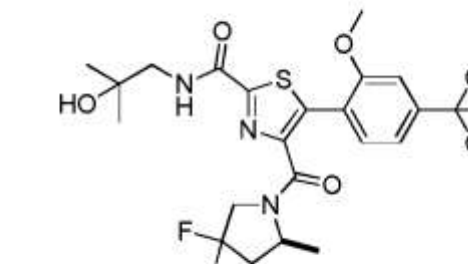
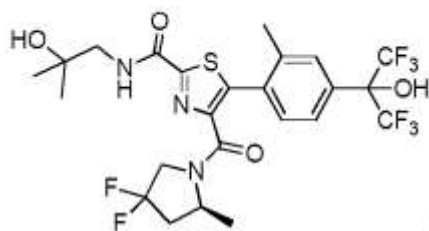
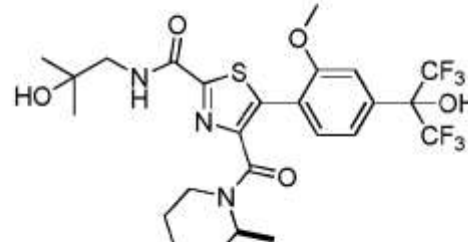
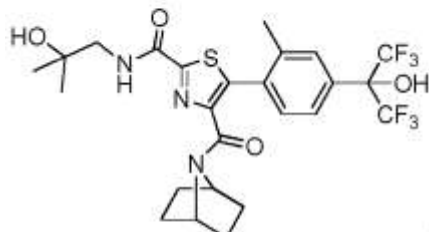
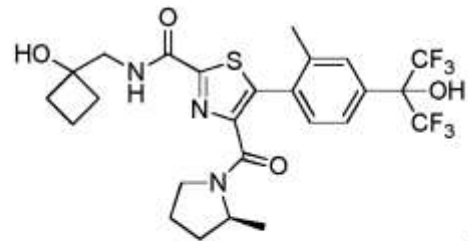
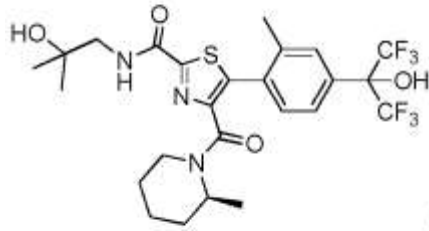
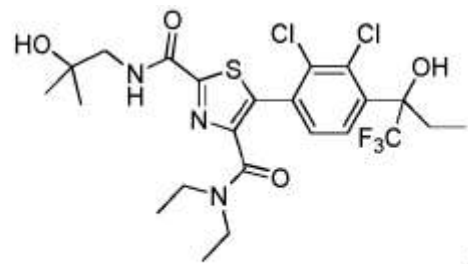
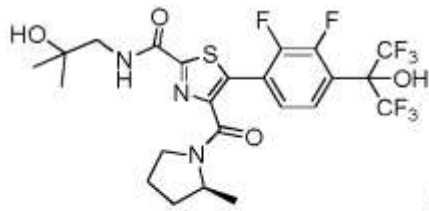




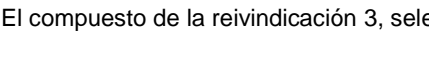
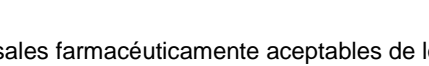
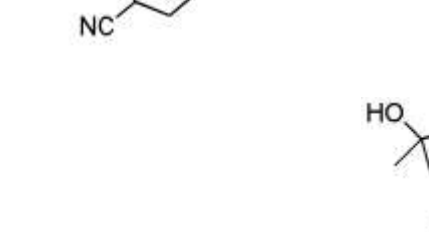
55

60

65



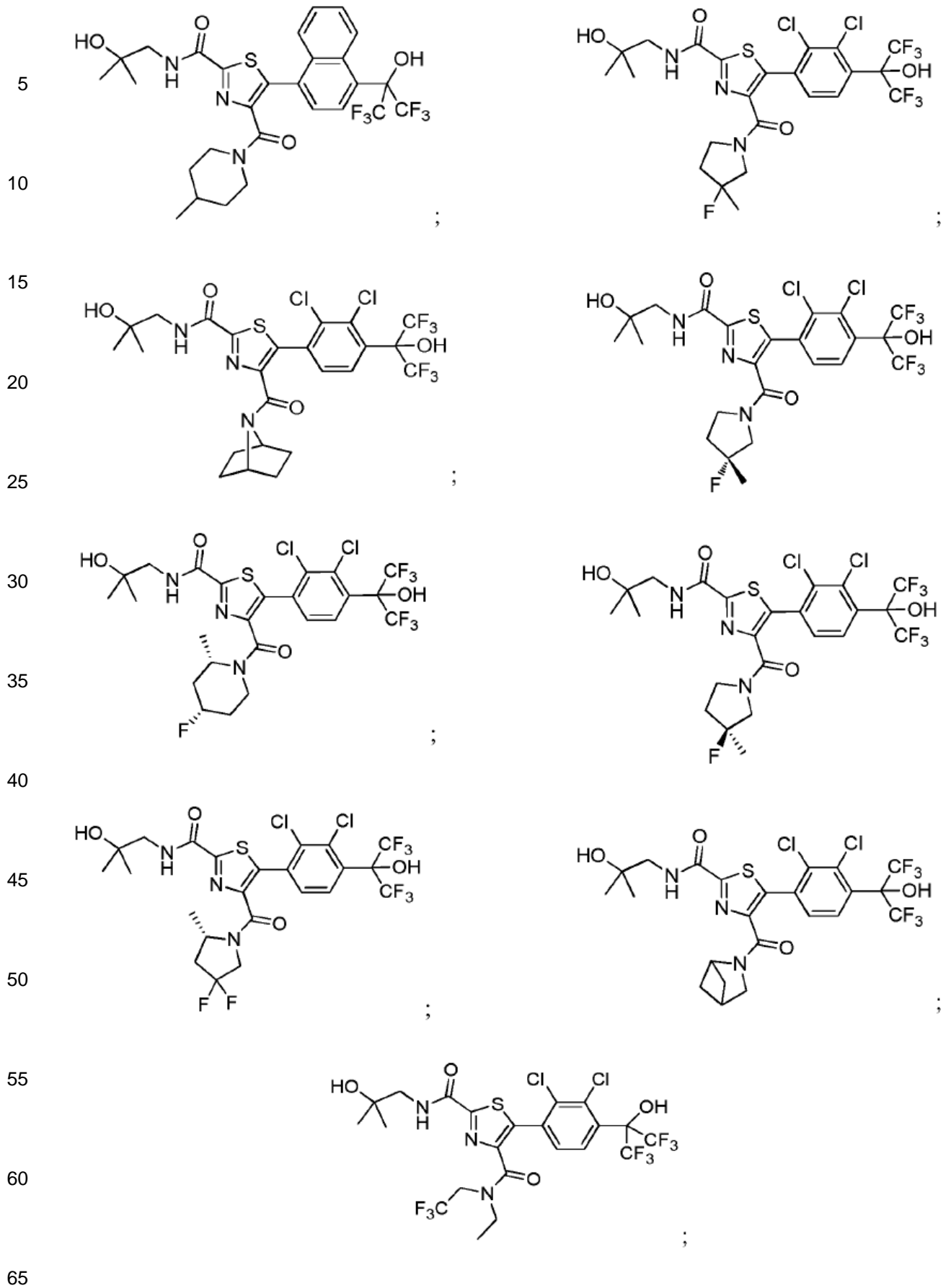
y

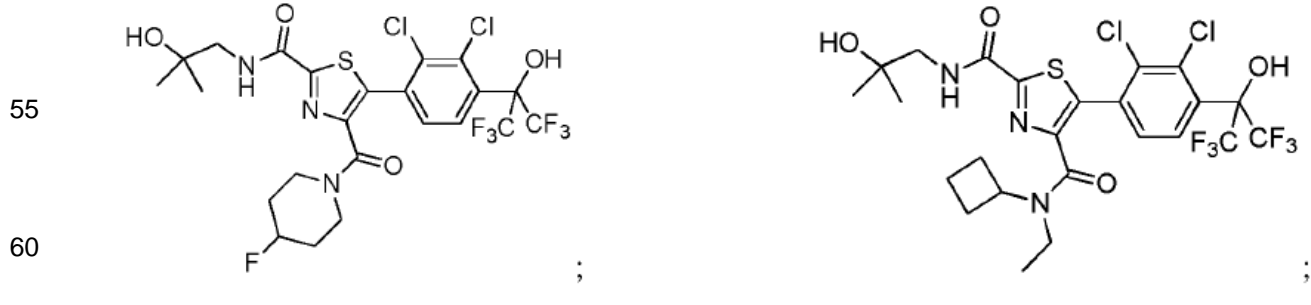
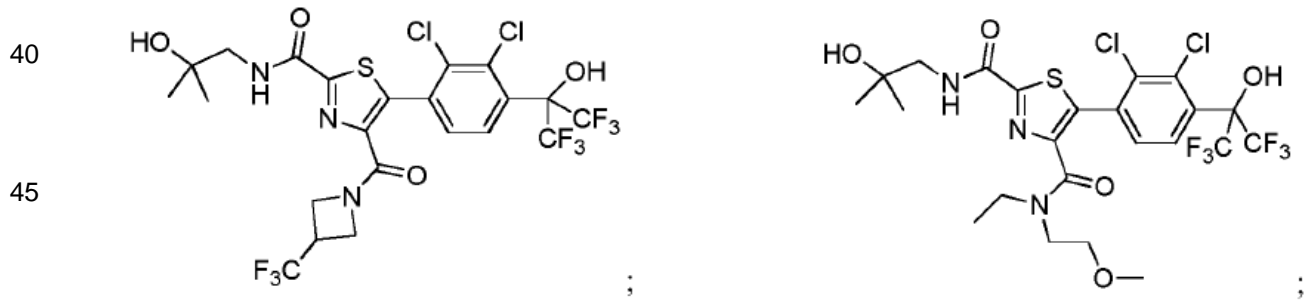
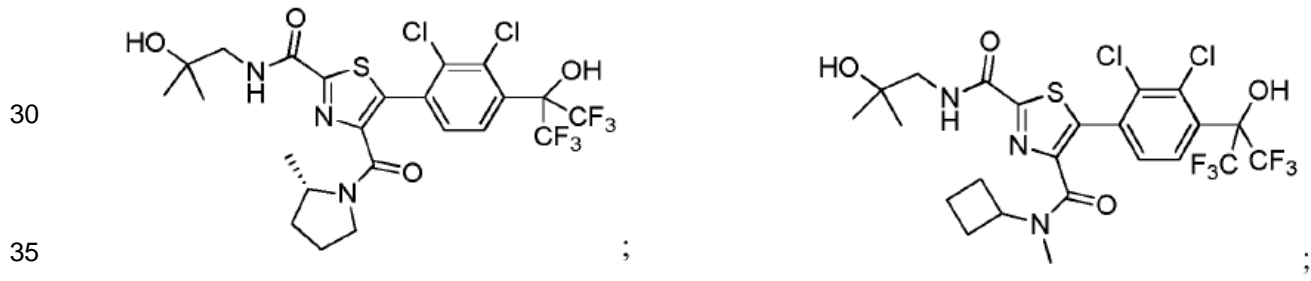
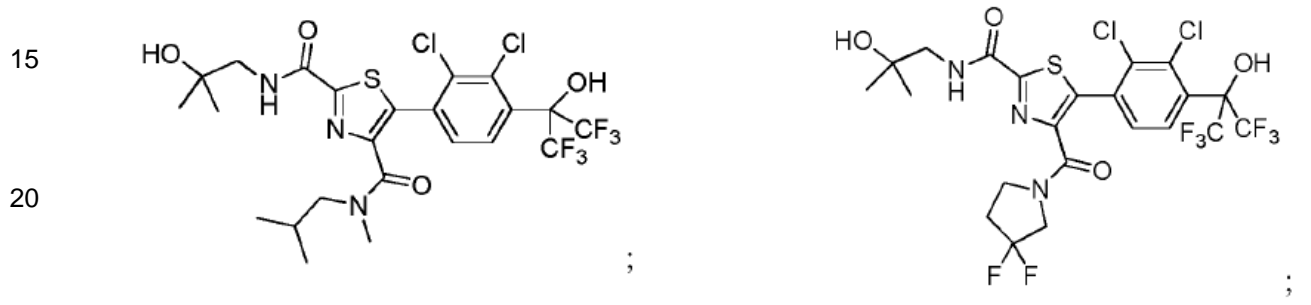
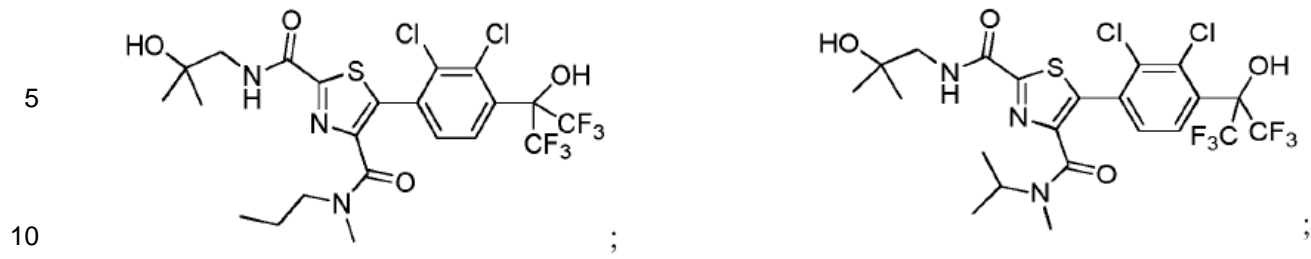


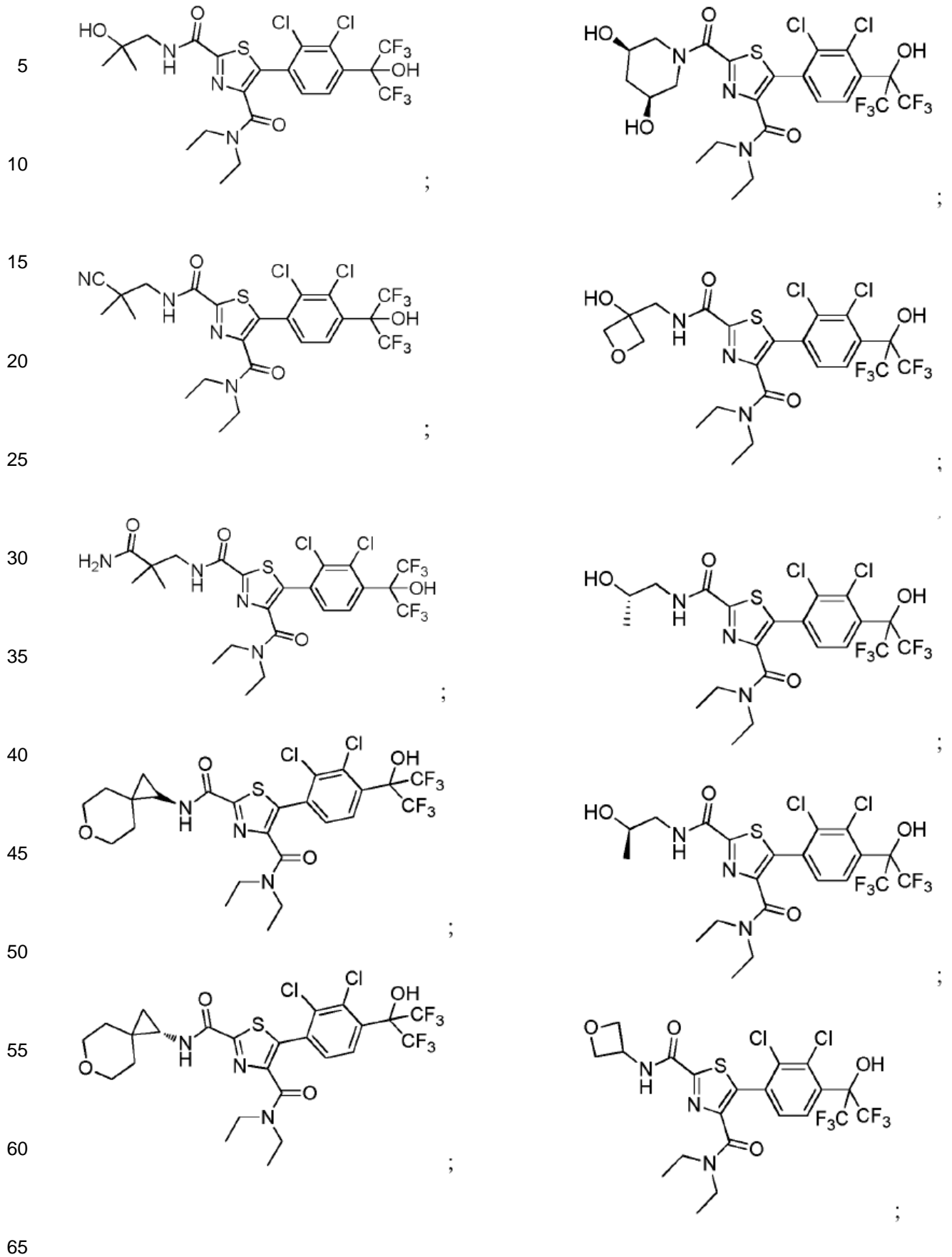
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

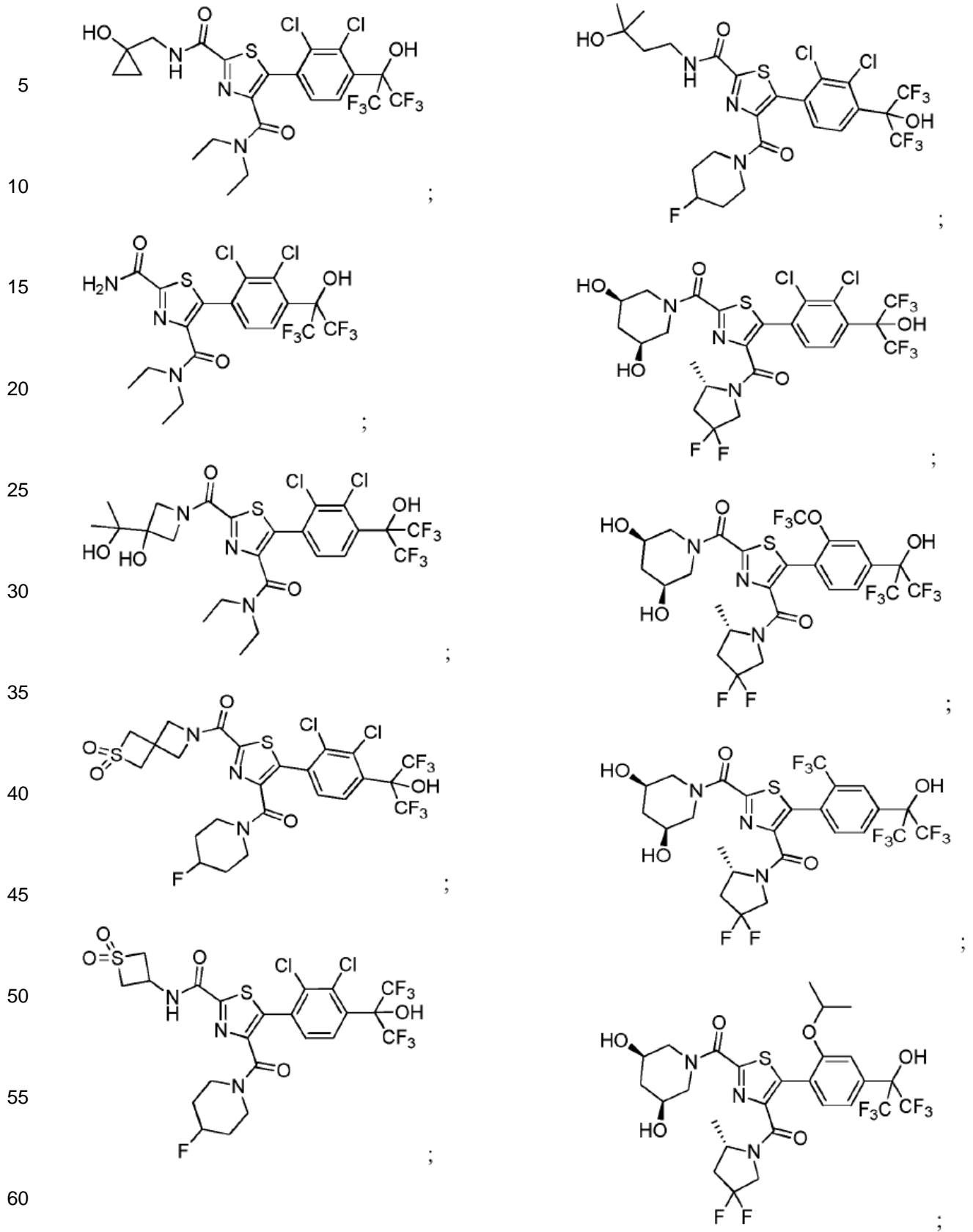
5. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste de:

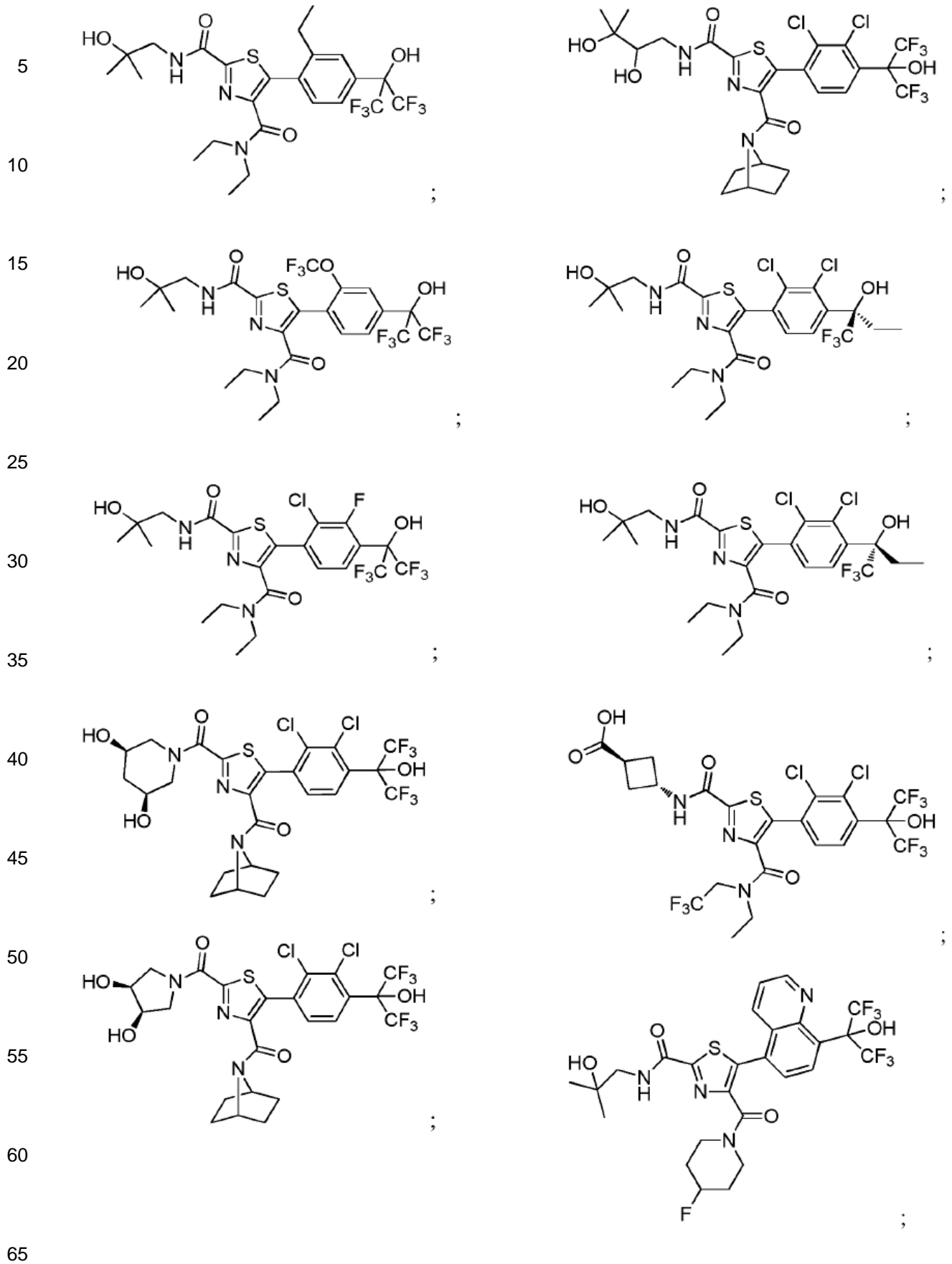
65

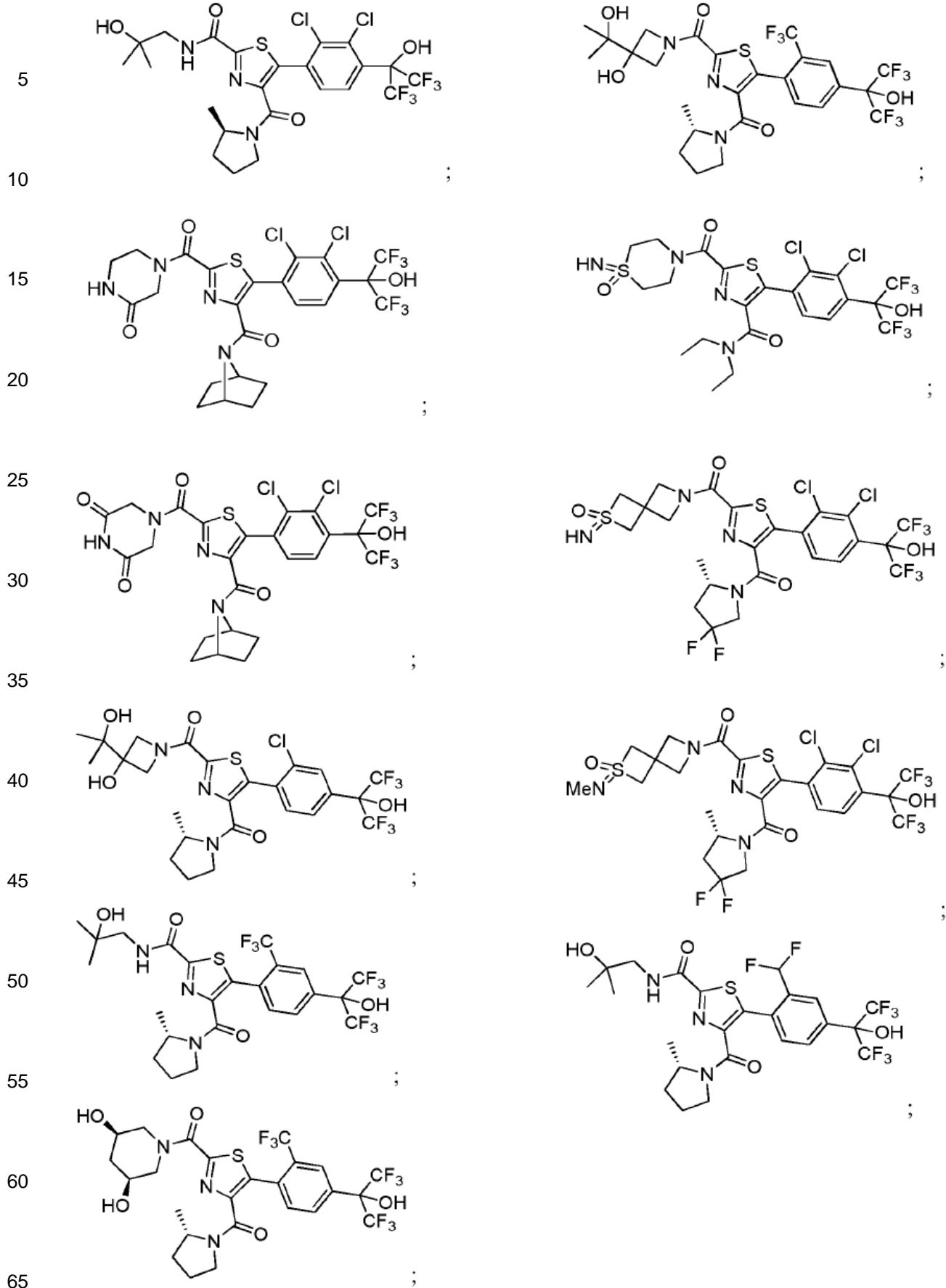


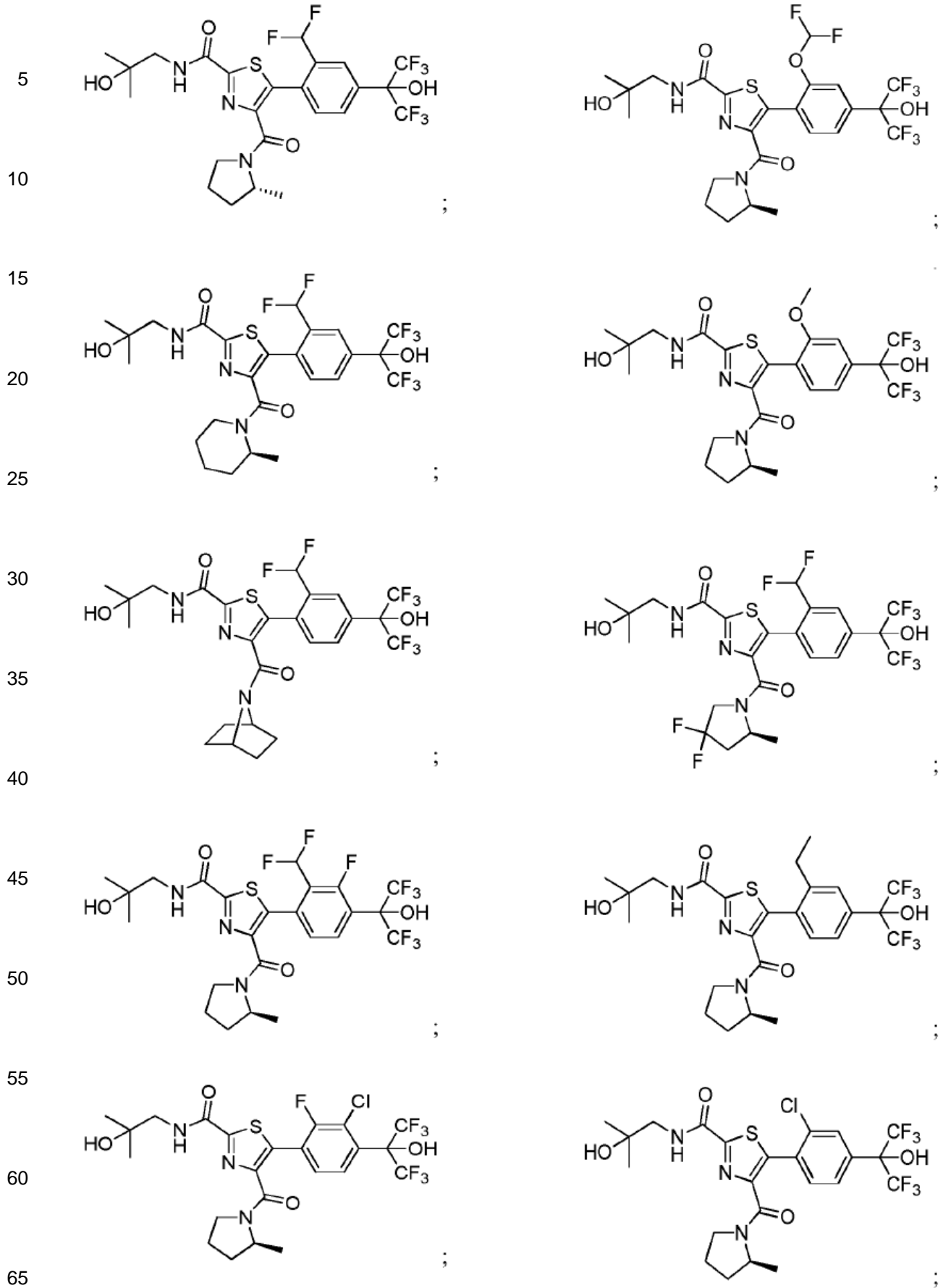


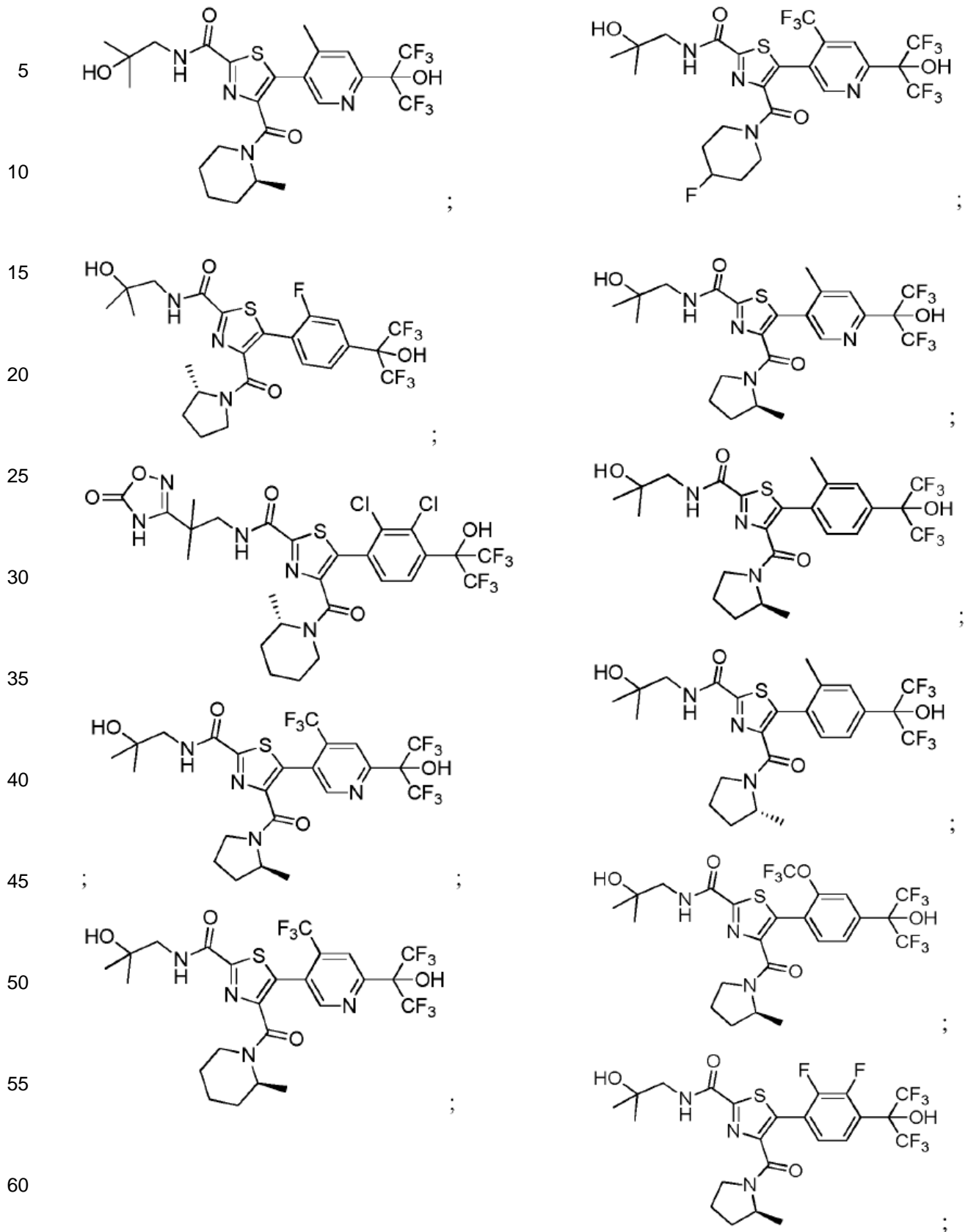


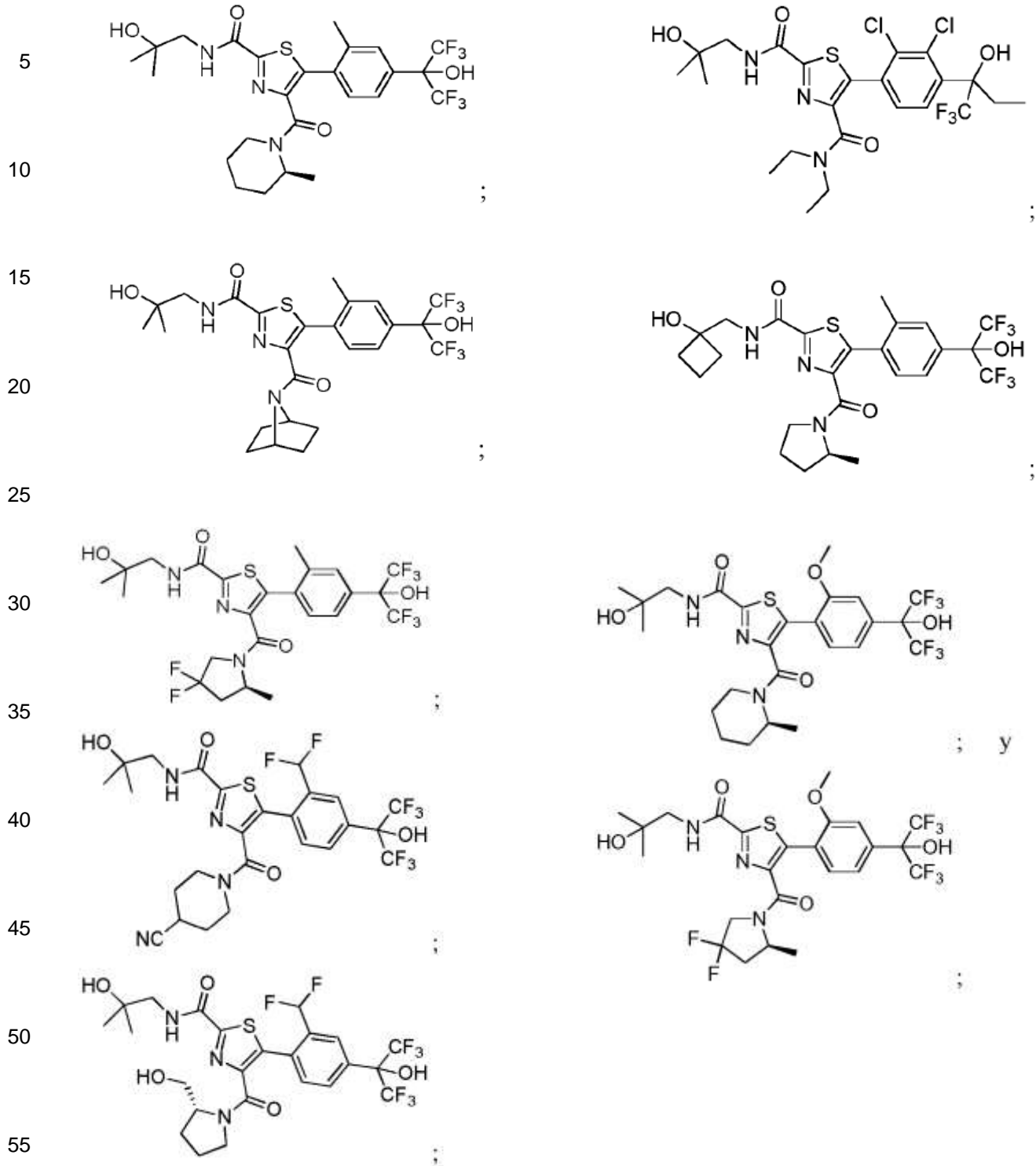








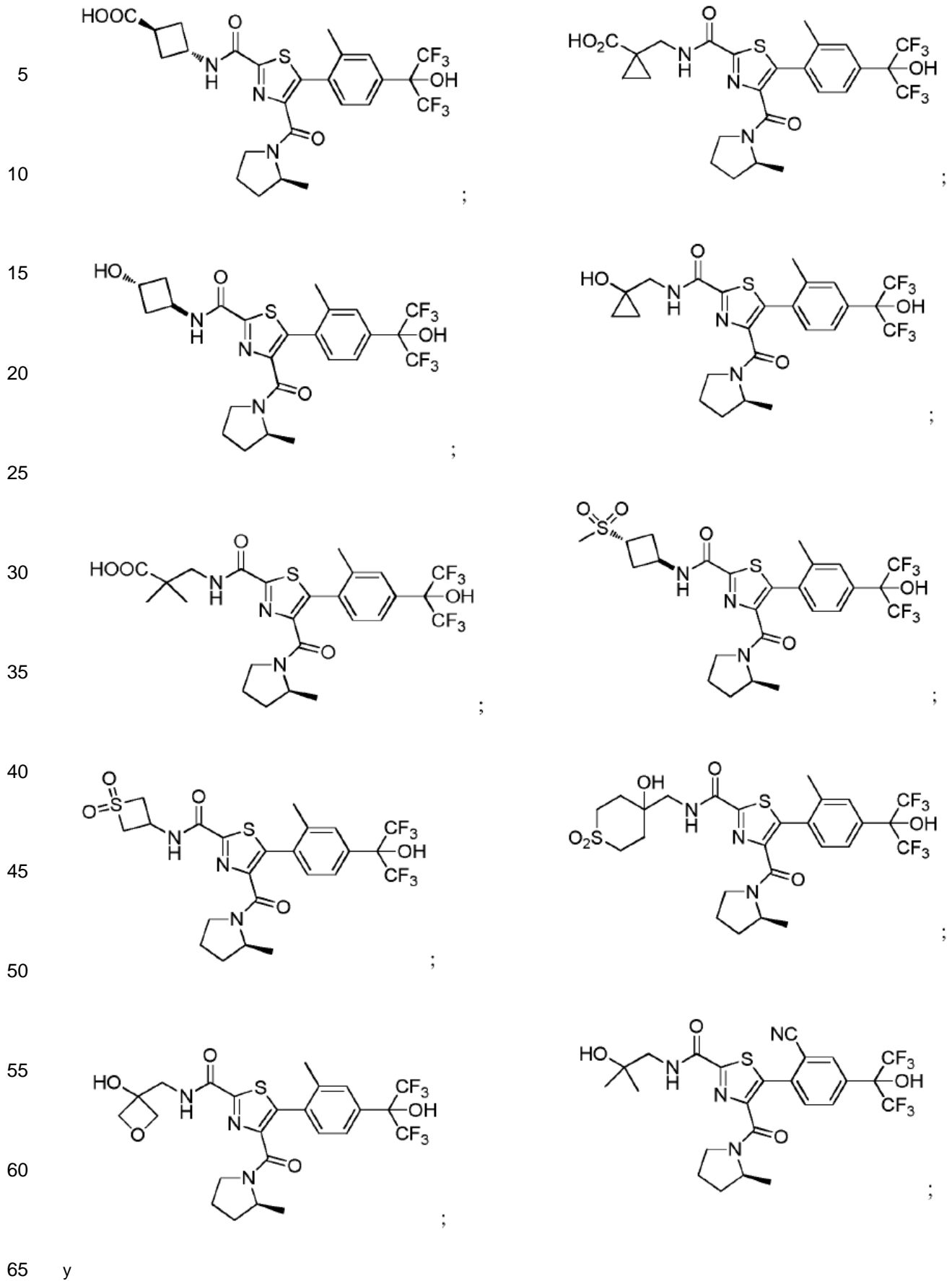




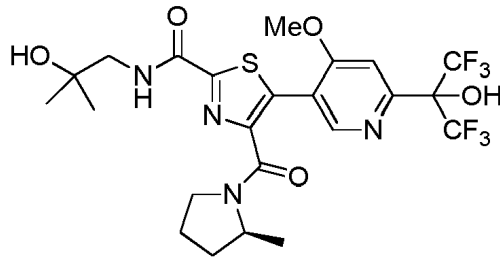
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 **6.** El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

65



5

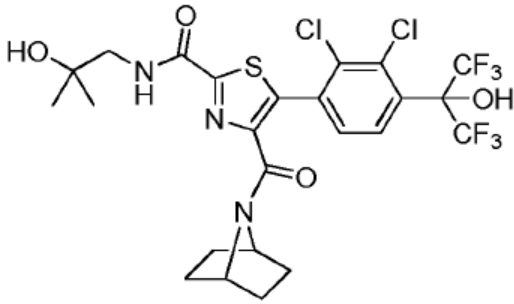


10

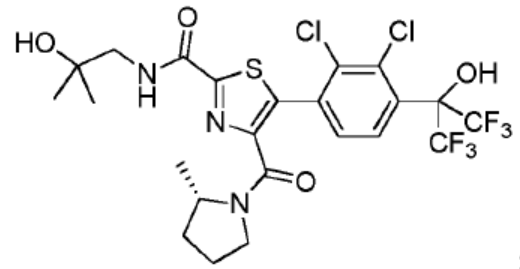
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste de:

15

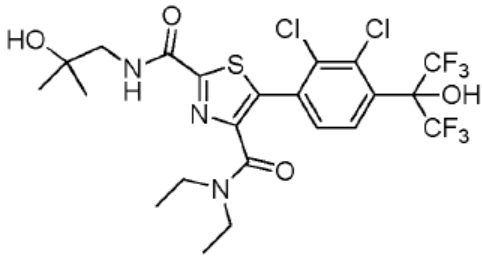


20

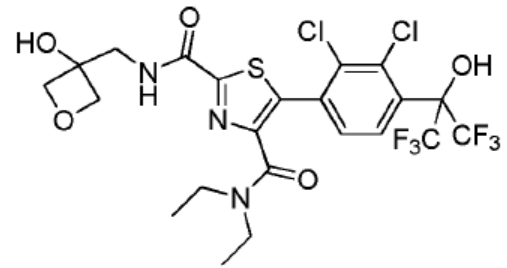


25

30

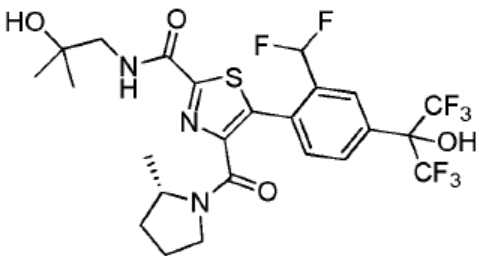


35

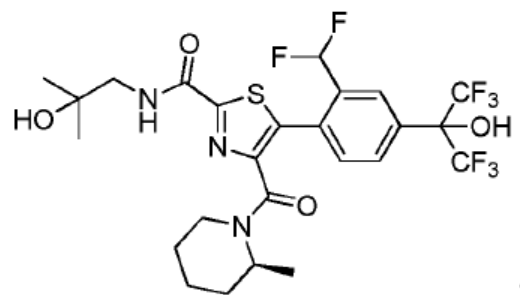


40

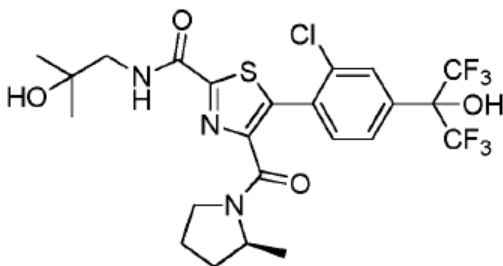
45



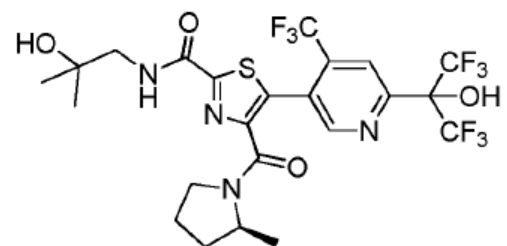
50



55

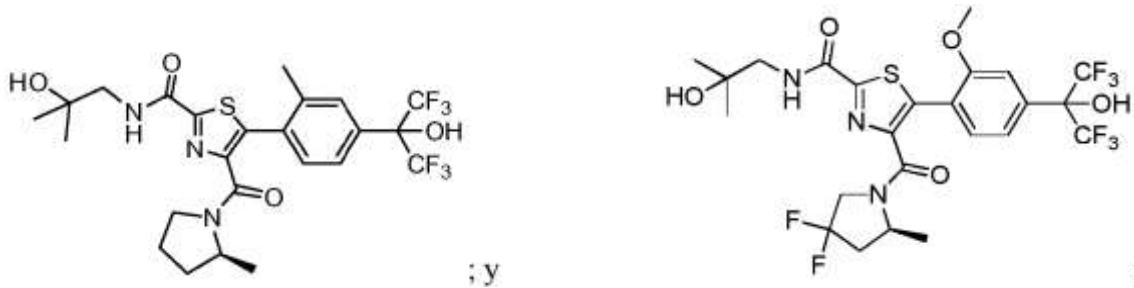


60



65

5



10

; y

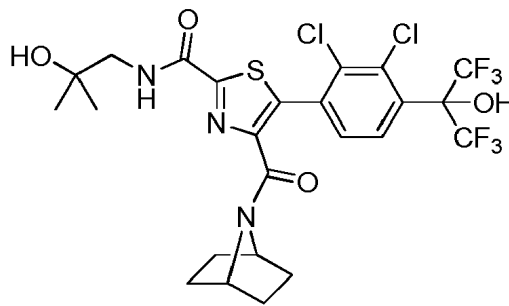
;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

8. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

20



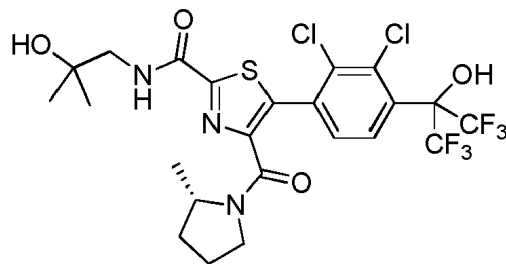
;

30

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

35



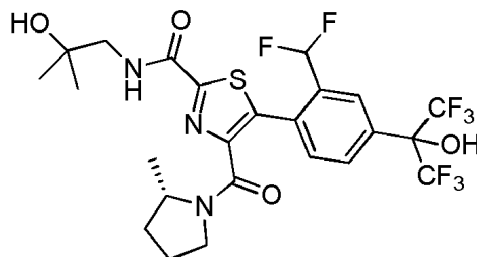
;

45

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

50



55

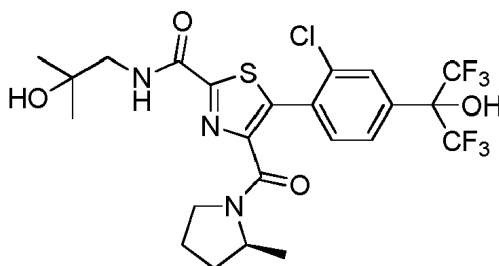
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

11. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

65

5

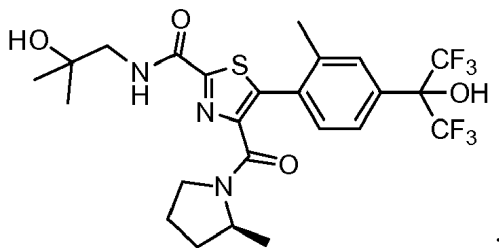


10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

15



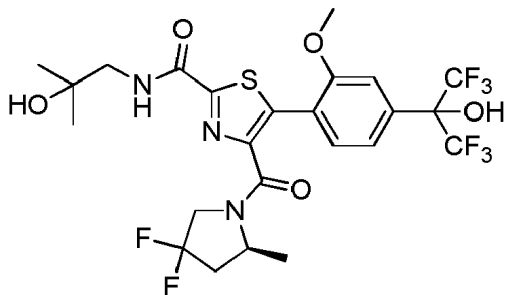
20

25

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

30



35

40

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

15. Una composición farmacéutica elaborada mezclando un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

50

16. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediado por RORyt;

55

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, y lupus eritematoso sistémico.

60

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es psoriasis.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es artritis reumatoide.

65

21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino

es la colitis ulcerosa.

- 5 **22.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn.
- 10 **23.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple.
- 24.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es asma neutrofílica.
- 15 **25.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es asma resistente a los esteroides.
- 26.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es artritis psoriásica.
- 20 **27.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es espondilitis anquilosante.
- 28.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es lupus eritematoso sistémico.
- 25 **29.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico.
- 30.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o composición o medicamento del mismo en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con un síndrome, trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de: artritis reumatoide, y psoriasis.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65