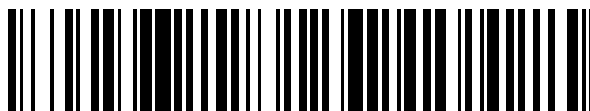


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 303**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/US2015/058200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15794729 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3212642**

54 Título: **Tiazoles sustituidos por amida como moduladores de Rorgamma T**

30 Prioridad:

30.10.2014 US 201462072599 P

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

17.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 767 303 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tiazoles sustituidos por amida como moduladores de Rorgamma T

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

Antecedentes de la invención

[0002] Un receptor nuclear gamma t (ROR γ t) relacionado con el ácido retinoico es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmune, y un factor de transcripción clave que impulsa la diferenciación de células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células CD4⁺ T, 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 citocinas proinflamatorias, incluidas IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517), que estimula a las células de los tejidos a producir un panel de quimiocinas, citocinas y metaloproteasas inflamatorias, y promueve el reclutamiento de granulocitos (Kolls, JK y A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21 (4): 467-76; Stamp, LK, MJ James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82 (1): 1-9). Se ha demostrado que las células Th17 son la principal población patógena en varios modelos de inflamación autoinmune, incluida la artritis inducida por colágeno (CIA) y 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., RA 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 celular Th17 alterada *in vitro*, una población de células Th17 significativamente reducida *in vivo* y una susceptibilidad disminuida a EAE (Ivanov, II, BS McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126 (6): 1121-33.). Ratones deficientes para IL-23, una citocina necesaria para la supervivencia de las células Th17, no producen células Th17 y son resistentes a EAE, CIA y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Cua, DJ, J. Sherlock, et al. (2003) "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421 (6924): 744-8.; Langrish, CL, Y. Chen y col. (2005) "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201 (2): 233-40; Yen, D., J. Cheung y col. (2006) "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116 (5): 1310-6.). De acuerdo con estos hallazgos, un anticuerpo monoclonal anti-IL23 específico bloquea el desarrollo de una inflamación similar a la psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185 (10): 5688-91).

40

[0003] En los seres humanos, una serie de observaciones apoyan el papel de la vía de IL-23/Th17 en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. IL-17, la citocina 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, JG, 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 demostrado la asociación de polimorfismos en los genes de los receptores de la superficie celular Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a la EII, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (RA) y psoriasis (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease". *World J Gastroenterol* 16 (14): 1753-8., Núñez, C., B. Dema, et al.. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9 (4): 289-93.; Bowes, J. y A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies". *Discov Med* 10 (52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility". *Nat Genet* 42 (6): 515-9.).

55

[0004] El 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 mayores), con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente solo a IL-23, para inhibir más selectivamente el subconjunto Th17, también se encuentran en desarrollo clínico para la psoriasis (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back " *Nat Biotech* 29, 563-566), lo que implica aún más el importante papel de la vía Th17 impulsada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de estudios clínicos recientes de fase II apoyan firmemente esta hipótesis, ya que los anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 y anti-IL-17 demostraron altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, K.

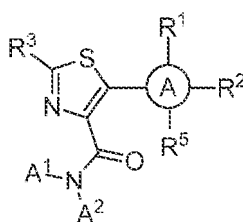
65

A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis". N Engl J Med 2012 366 (13): 1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson, y col. "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 RA y uveítis (Hueber, W., Patel, DD, Dryja, T., Wright, AM, Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, MH, Durez, P., Tak, PP, Gomez-Reino, JJ, Foster, CS, Kim, RY, Samson, CM, Falk, NS, Chu, DS, Callanan, D., Nguyen, QD, Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Efectos de AIN457, un anticuerpo completamente humano contra la interleucina-17A, sobre la psoriasis, la artritis reumatoide y la uveítis. Sci Transl Med 2, 5272.). El documento WO03015776 describe derivados de tiazol sustituidos con actividad antiinflamatoria. El documento WO2013178362 describe derivados de tiazol sustituidos como moduladores para ROR gamma.

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

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0006] La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Fórmula I

en donde:

Ⓐ es fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, o piridazilo;

R¹ es Cl, -CN, H, F, OC₍₁₋₄₎ alquilo,



OCHF₂, OCF₃, C₍₁₋₄₎ alquilo (incluido C₍₁₋₂₎ alquilo), Br, I o ciclopropilo; en donde dicho alquilo C₍₁₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R² es F, Cl, -CN, H, alquilo O-C₍₁₋₄₎, OCHF₂, OCF₃, ciclopropilo o alquilo C₍₁₋₄₎; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo; en donde dicho naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, OC₍₁₋₃₎ alquilo o C₍₁₋₃₎ alquilo en donde dicho OC₍₁₋₃₎ alquilo y C₍₁₋₃₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluidos CHF₂, CH₂F, CF₃ y CH₃; siempre que R² no sea Hsi R¹ es H;

R³ es tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, o fenilo; en donde dichos tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CH₃, CF₃, y ciclopropilo;

R⁴ es H, C₍₁₋₆₎alquiloSO₂C₍₁₋₆₎alquilo, C(O)NH₂, C₍₁₋₆₎alquilo (incluido C₍₁₋₄₎ alquilo), -CN, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎alquilo), N(C₍₁₋₆₎alquilo)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo) CO(C₍₁₋₆₎ alquilo), NHSO₂ (C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo)SO₂ (C₍₁₋₆₎alquilo), O(C₍₁₋₆₎ alquilo), C(O)NH₂, CONH (C₍₁₋₆₎ alquilo), CON(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎ alquilo), SO₂NH(COC (1-6) alquilo), o SO₂N(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo o C₍₃₋₆₎ cicloalquilo está opcionalmente sustituido

ES 2 767 303 T3

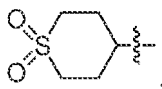
independientemente con hasta seis átomos de flúor, CF₃, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_m-, o N(CH₃)₂;

m es 2, 3, 4 o 5;

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

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

A² es C₍₁₋₆₎alquilo (incluyendo C₍₁₋₄₎ alquilo), C₍₀₋₂₎ alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo,



CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, o CH₂-CC-CH₃; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo y dicho alquilo C₍₀₋₂₎-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃;

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

tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo y aziridinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo y aziridinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_nO(CX₂)_n-, o -(CX₂)_n- y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F (incluyendo



);

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

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

R⁵ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴, NA³A⁴, OCH₂C(CF₃)₂OH, C₍₃₋₆₎cicloalquilo o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo y dicho C₍₁₋₆₎alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ o NA³A⁴, además opcionalmente sustituidos con -CH₂CH₂- unido al mismo átomo de carbono y hasta siete átomos de flúor;

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

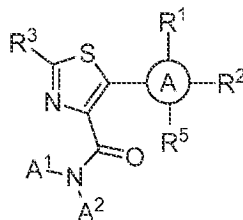
A⁴ es H, C₍₁₋₆₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo (incluido ciclopropilo y ciclobutilo) o heteroC₍₃₋₆₎cicloalquilo (incluidos oxetanilo y tetrahidrofurano); en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo, y C₍₃₋₆₎ heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂, y hasta tres átomos de flúor;

o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo y azetidinilo en donde dicho piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo y azetidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F, y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0007] La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Formula I

en donde:

A es fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazilo;

R¹ es Cl, -CN, H, F, OC₍₁₋₄₎ alquilo,



OCHF₂, OCF₃, C₍₁₋₄₎ alquilo (incluido C₍₁₋₂₎ alquilo), Br, I o ciclopropilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R² es F, Cl, -CN, H, alquilo O-C₍₁₋₄₎, OCHF₂, OCF₃, ciclopropilo o C₍₁₋₄₎ alquilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo; en donde dicho naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, OC₍₁₋₃₎ alquilo o C₍₁₋₃₎ alquilo en donde dicho OC₍₁₋₃₎ alquilo y C₍₁₋₃₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluidos CHF₂, CH₂F, CF₃ y CH₃; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

R³ es tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, o fenilo; en donde dichos tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CH₃, CF₃, y ciclopropilo;

R⁴ es H, C₍₁₋₆₎ alquiloSO₂C₍₁₋₆₎ alquilo (incluyendo CH₂SO₂CH₃), C(O)NH₂, C₍₁₋₆₎ alquilo (incluyendo C₍₁₋₄₎ alquilo), -CN, C₍₃₋₆₎ cicloalquilo, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo) CO(C₍₁₋₆₎ alquilo), NHSO₂ (C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo) SO₂ (C₍₁₋₆₎ alquilo), O(C₍₁₋₆₎ alquilo), C(O)NH₂, CONH(C₍₁₋₆₎ alquilo), CON(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎ alquilo), SO₂NH(COC₍₁₋₆₎ alquilo), o SO₂N(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo o C₍₃₋₆₎ cicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con hasta seis átomos de flúor, CF₃, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_m-, o N(CH₃)₂;

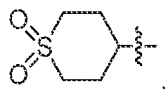
m es 2, 3, 4 o 5;

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

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

A² es C₍₁₋₆₎ alquilo (incluyendo C₍₁₋₄₎ alquilo), C₍₀₋₂₎ alquilo-C₍₃₋₆₎ cicloalquilo,

5



10

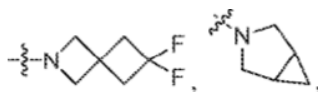
CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, o CH₂-CC-CH₃; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo y dicho C₍₀₋₂₎alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con a seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃;

15

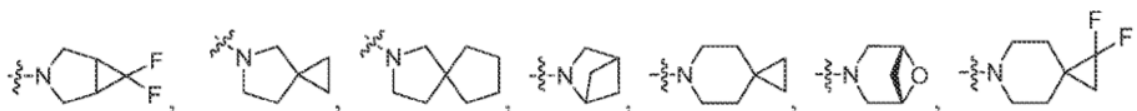
o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo y aziridinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo y aziridinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_n O (CX₂)_n-, o-(CX₂)_n- (incluido

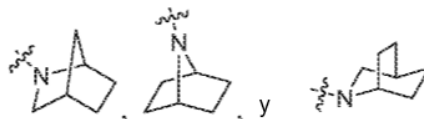
20



25



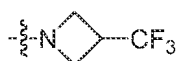
30



35

) y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y F (incluyendo

40



45

);

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

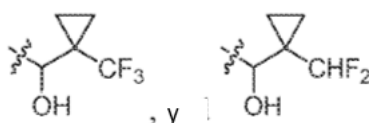
50

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

55

R⁵ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴, NA³A⁴, OCH₂C(CF₃)₂OH, C₍₃₋₆₎cicloalquilo o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo y dicho C₍₁₋₆₎alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ o NA³A⁴, además opcionalmente sustituidos con -CH₂CH₂- unido al mismo átomo de carbono, y hasta siete átomos de flúor; (incluido);

60



65

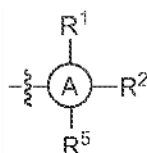
A³ es H, o C₍₁₋₄₎ alquilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

A⁴ es H, C₍₁₋₆₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo (incluido ciclopropilo y ciclobutilo) o C₍₃₋₆₎heterocicloalquilo (incluidos oxetanol y tetrahidrofuranilo); en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo, y C₍₃₋₆₎ heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂, y hasta tres átomos de flúor;

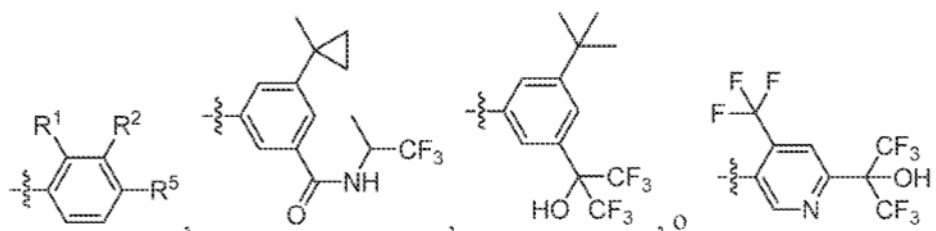
o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo, y azetidinilo en donde dicho piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo y azetidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F, y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0008] En otra realización de la invención:



es



R¹ es Cl, -CN, H, F, OCH₃,



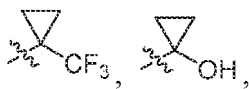
OCHF₂, OCF₃, C₍₁₋₂₎alquilo, Br, o I; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

R² es F, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, ciclopropilo o C₍₁₋₂₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluyendo CH₃, CHF₂ y CF₃), y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃ y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y cromanilo; siempre que R² no sea Hsi R¹ es H;

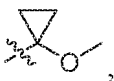
R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, o pirrolilo; en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y ciclopropilo;

R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, C₍₁₋₄₎ alquilo (incluyendo C₍₁₋₂₎alquilo),

5



10



15

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

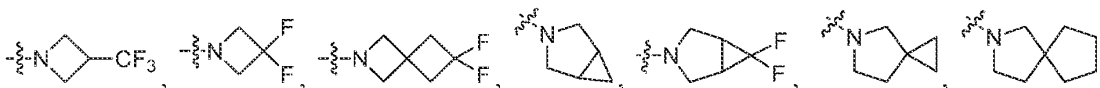
20

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

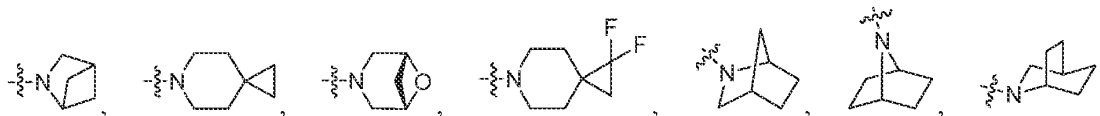
A² es C₍₁₋₄₎ alquilo, C₍₀₋₂₎ alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo, CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, CH₂-CC-CH₃ o CH₂CH₂OCH₃; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo y dicho alquilo C₍₀₋₂₎-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃ (incluyendo CH₂CH₂-CN);

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

25



30



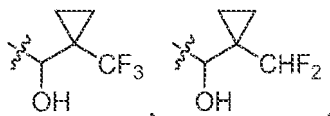
35

tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F, F, Cl, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

40

R⁵ es SO₂NA³A⁴,

45



50

OCH₂C(CF₃)₂OH o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, o OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

55

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

60

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo (incluyendo ciclopropilo y ciclobutilo), oxetanilo o tetrahidrofurano; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, o C(O)NH₂, y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dichos C₍₃₋₆₎cicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofurano y están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, o C(O)NH₂;

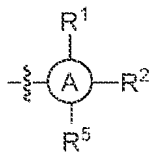
O A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos metilo, y hasta seis átomos de flúor

65

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

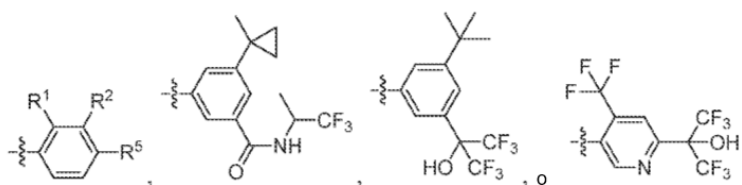
[0009] En otra realización de la invención:

5



es

10



15

20

R¹ es Cl, -CN, H, F, OCH₃,



25

OCHF₂, OCF₃ o C₍₁₋₂₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluidos CHF₂, CF₃, CH₃ y CH₂CH₃);

30

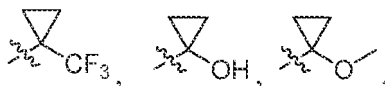
R² es F, Cl, -CN, CHF₂, CF₃, CH₃ o H; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y cromanilo; siempre que R² no sea Hsi R¹ es H;

35

R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, o pirazilo; en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridacilo o pirazilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y ciclopropilo;

R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, C₍₀₋₁₎alquilo C(CH₃)₂OH,

40



45

-CN, o C₍₁₋₂₎alquilo (incluyendo CH₃);
en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

50

A¹ es H o C₍₁₋₃₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluyendo CH₂CH₂F);

55

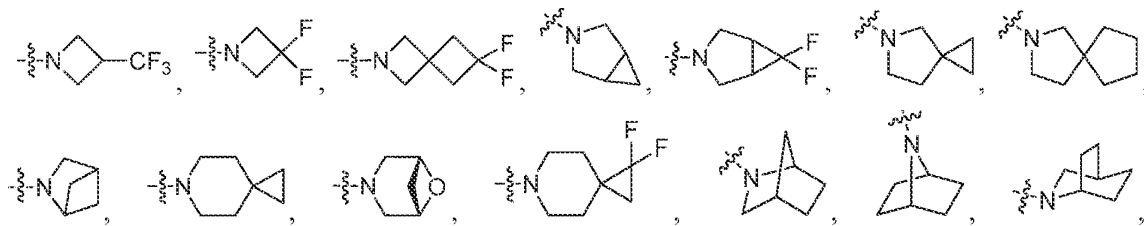
A² es C₍₁₋₄₎alquilo (incluido C₍₂₋₄₎alquilo), C₍₀₋₂₎alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo (incluido CH₂-ciclopentilo, CH₂CH₂-ciclopropilo, C₍₃₋₄₎cicloalquilo, y



60

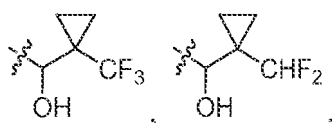
), CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, CH₂-CC-CH₃O CH₂CH₂-cN; en donde C₍₁₋₄₎alquilo, y dicho C₍₀₋₂₎alquiloC₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

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



tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F o F, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

R⁵ es SO₂NA³A⁴,



OCH₂C(CF₃)₂OH o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo OH y hasta seis átomos de flúor (incluyendo C(CF₃)₂OH, y CH₂C(CF₃)₂OH);

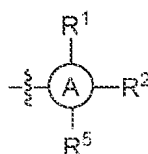
A³ es H, o C₍₁₋₄₎ alquilo;

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquilo (incluidos CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, C(CH₃)₂CH₂CH₃ y CH₂C(CH₃)₃), ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, o C(O)NH₂, y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor (incluyendo C(CH₃)₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂-morfolinilo, C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂C(O)NH₂, y CH₂C(CH₃)₂OH); y en donde dichos ciclobutilo, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, o C(O)NH₂;

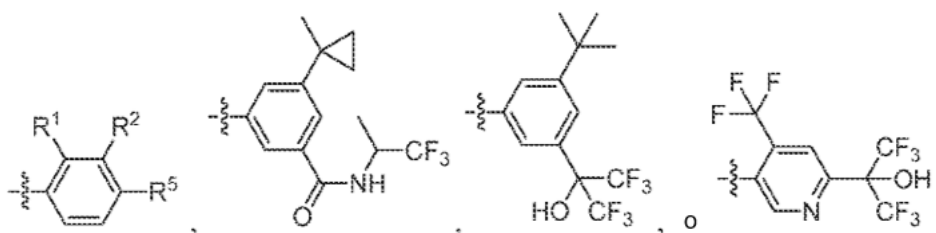
o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo y hasta tres átomos de flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0010] En otra realización de la invención:



es

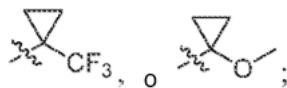


R¹ es Cl, CHF₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, -CN, H, F, OCH₃, OCHF₂, o OCF₃;

R² es F, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃O H; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un anillo fusionado sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, y cromanilo; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

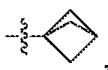
R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo o tiazolilo, en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y ciclopropilo;

R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, C(0-1) alquilo C(CH₃)₂OH,



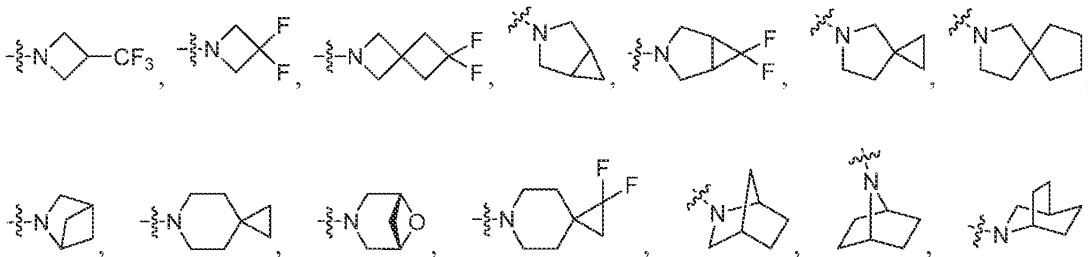
A¹ es H, C₍₁₋₃₎ alquilo (incluido CH₂CH₃) o CH₂CH₂F;

A² es alquilo C₍₂₋₄₎ (incluyendo CH₂CH₃), CH₂-ciclopentilo, CH₂CH₂-ciclopropilo, C₍₃₋₄₎cicloalquilo,



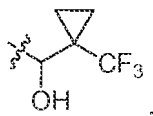
CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, CH₂-CC-CH₃, o CH₂CH₂-CN; en donde dicho cicloalquilo C₍₃₋₄₎ está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor y dicho alquilo C₍₂₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor (incluido CH₂CF₃);

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



tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH o CH₂F y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

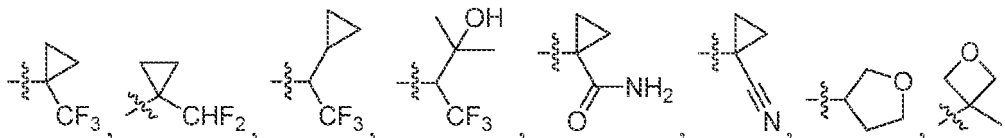
R⁵ es SO₂NA³A⁴,

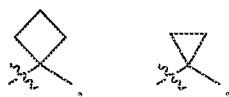


CH₂C(CF₃)₂OH, OCH₂C(CF₃)₂OH o C(CF₃)₂OH;

A³ es H, o C₍₁₋₄₎ alquilo;

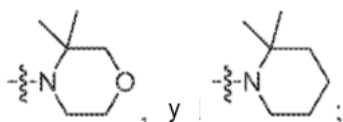
A⁴ es C₍₁₋₆₎ alquilo,





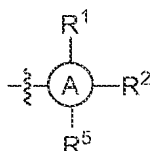
5 C(CH₃)₂ CH₂OCH₃, C(CH₃)₂ CH₂OH, C(CH₃)₂ CH₂-morfolinilo, C(CH₃)₂ CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂ CH₂C(O)NH₂ o CH₂C(CH₃)₂OH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor;

10 o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

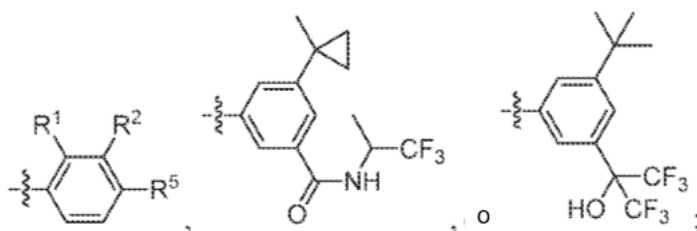


15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 **[0011]** En otra realización de la invención:



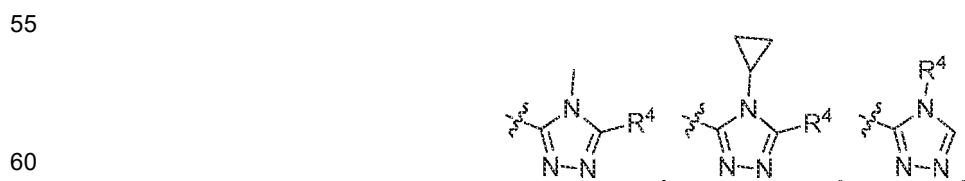
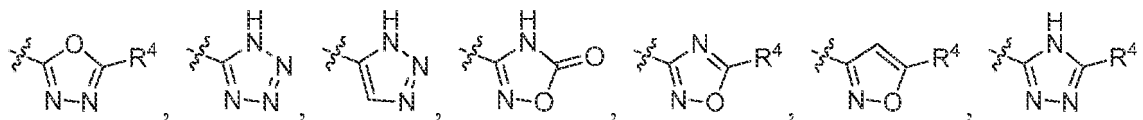
25 es



30 R¹ es H, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃, F, OCHF₂, o OCF₃;

35 R² es F, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃O H; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, y cromanilo; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

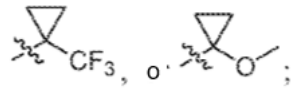
40 R³ es



45 piridilo, o pirimidilo, en donde dicho piridilo o pirimidilo está opcionalmente sustituido con R⁴;

50 R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, C₍₀₋₁₎alquilo C(CH₃)₂OH,

55

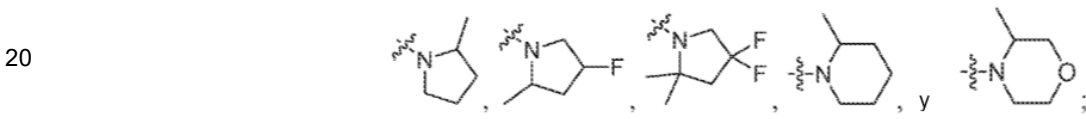
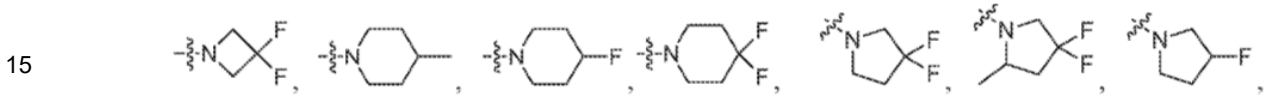


5

A¹ es CH₃, CH₂CH₃;

A² es CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₃O CH₂CF₃;

10 o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



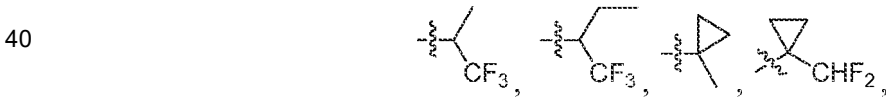
25 R⁵ es SO₂NA³A⁴,



30 CH₂C(CF₃)₂OH, OCH₂C(CF₃)₂OH, o C(CF₃)₂OH;

35 A³ es H o CH₃;

A⁴ es



45 CH₂CF₃, o C(CH₃)₂CF₃; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

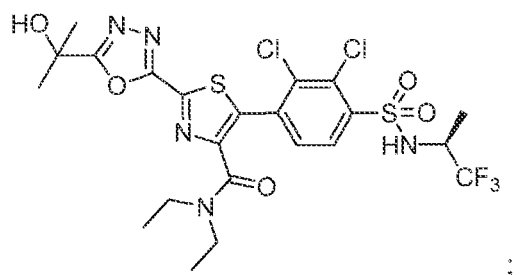
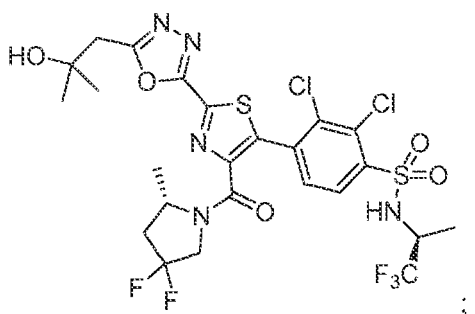
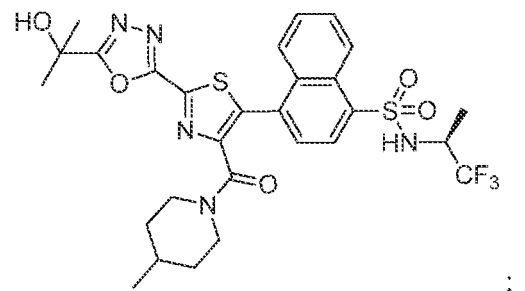
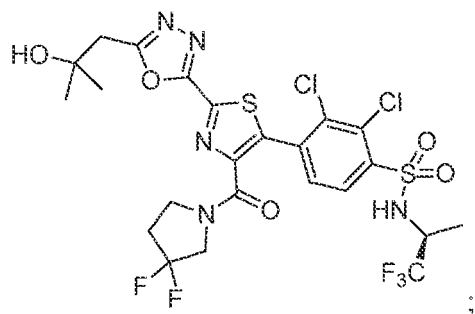
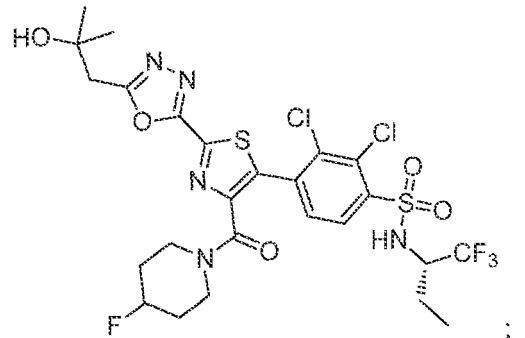
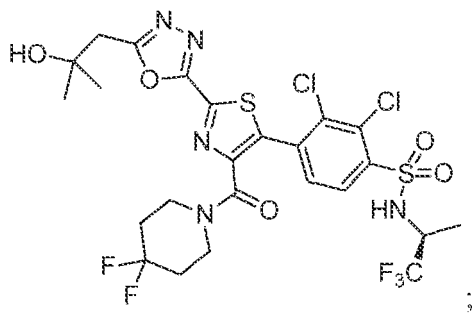
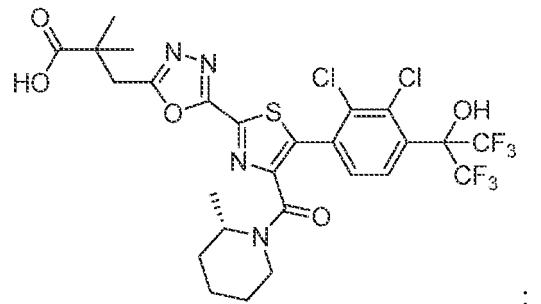
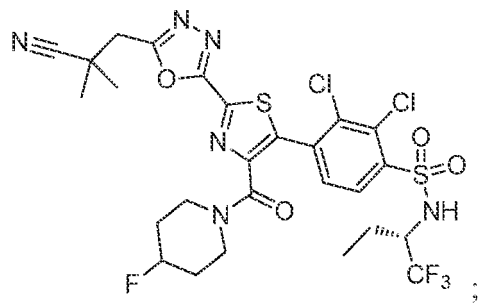
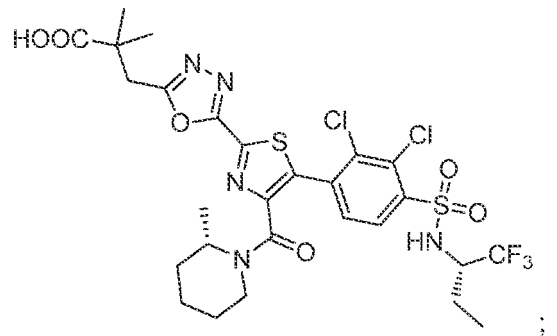
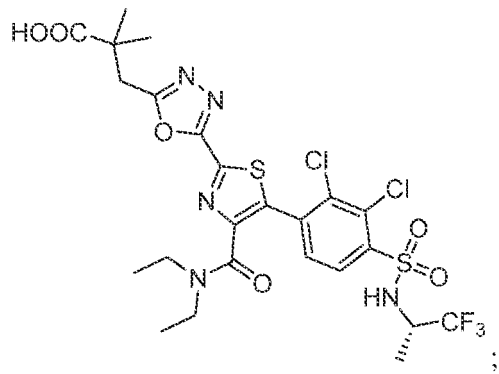
[0012] Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

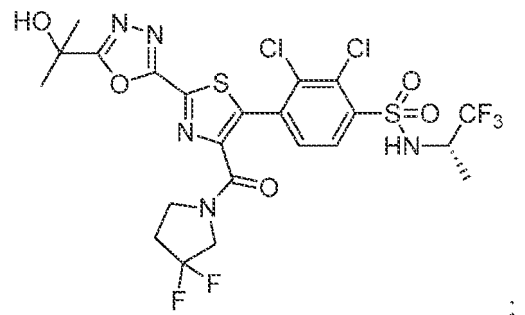
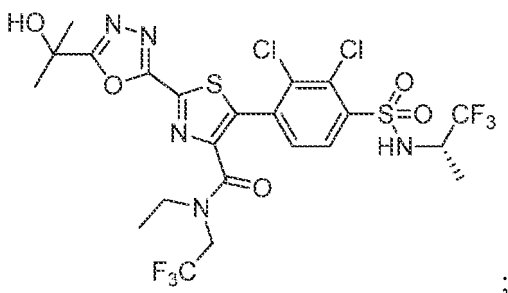
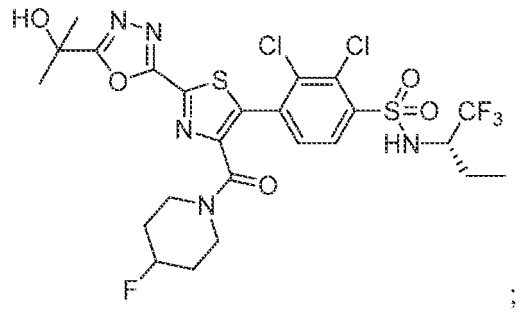
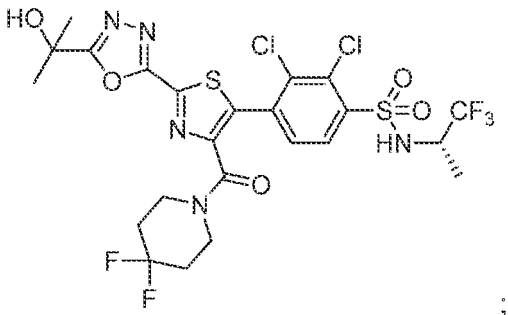
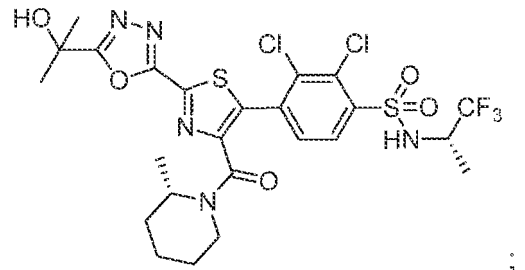
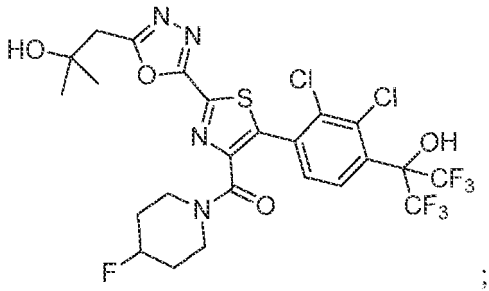
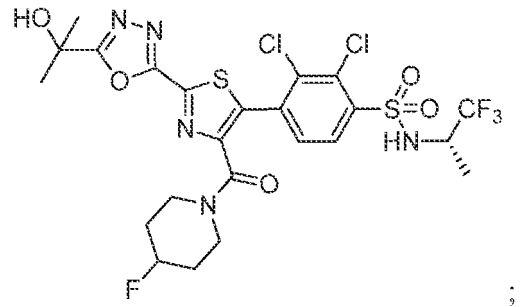
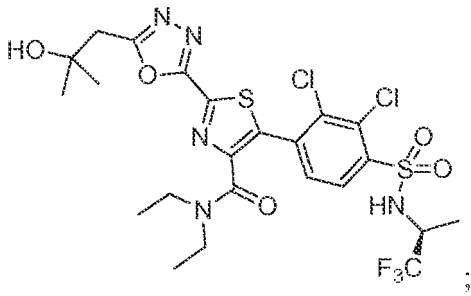
50

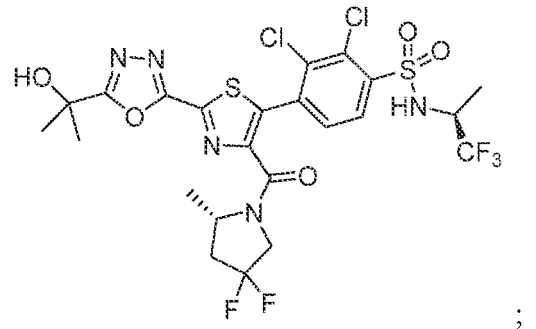
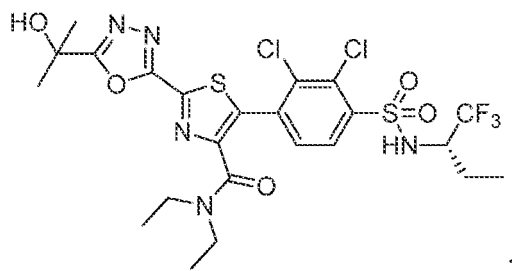
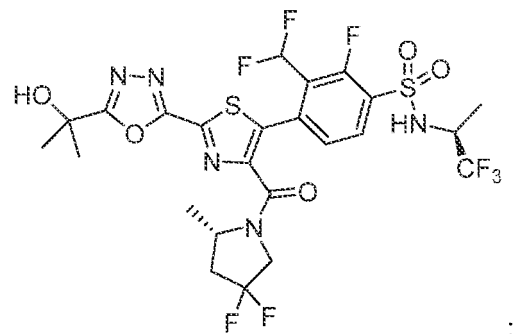
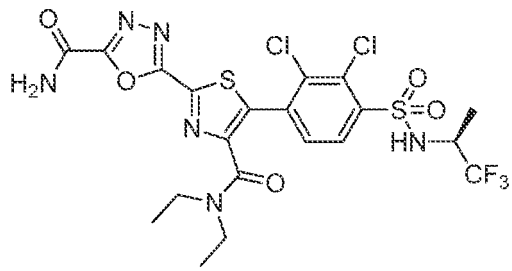
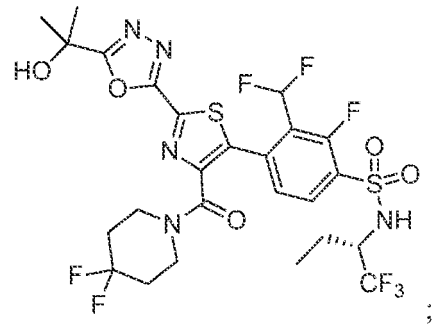
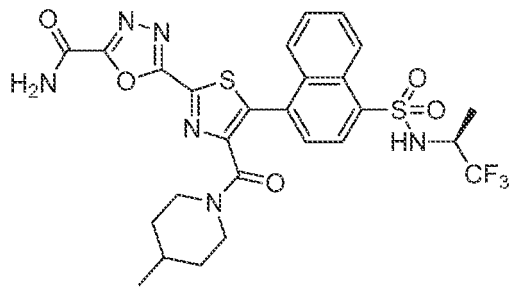
55

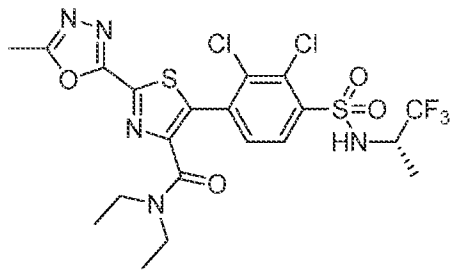
60

65

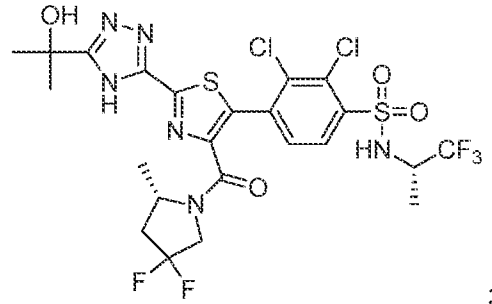




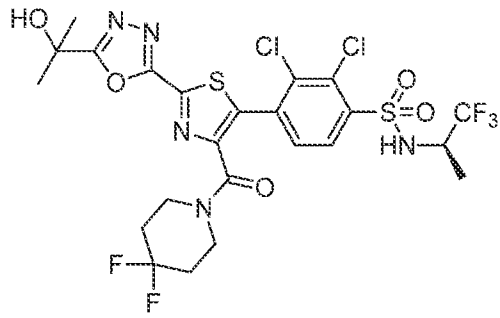




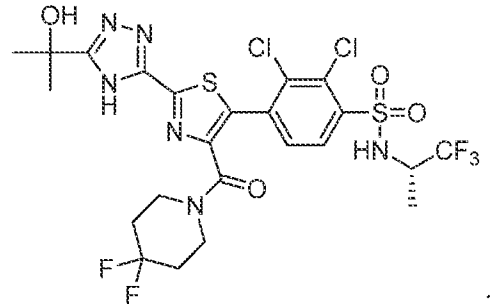
;



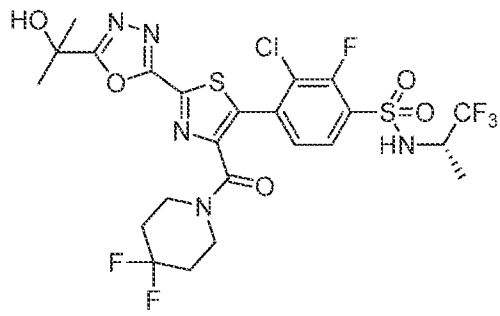
;



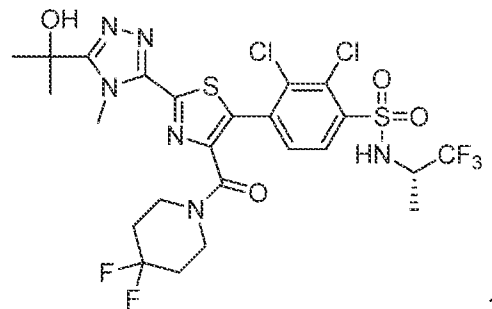
;



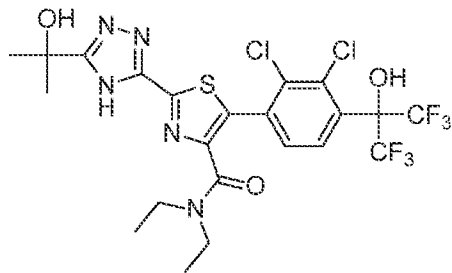
;



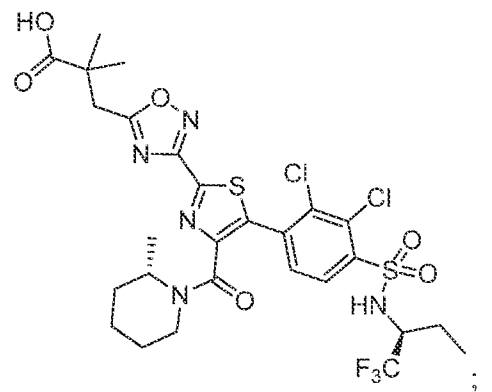
;



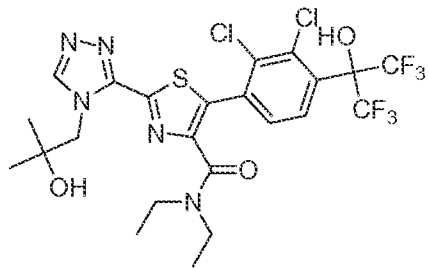
;



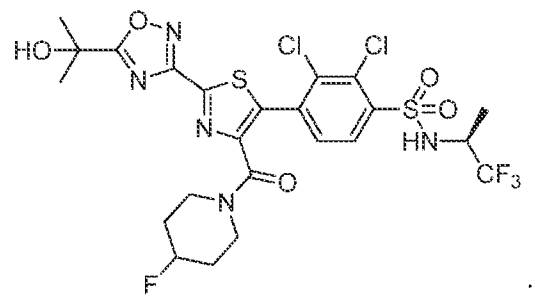
;



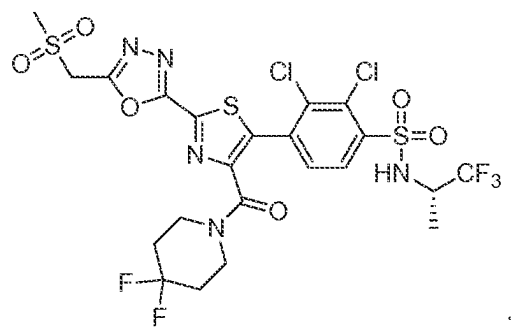
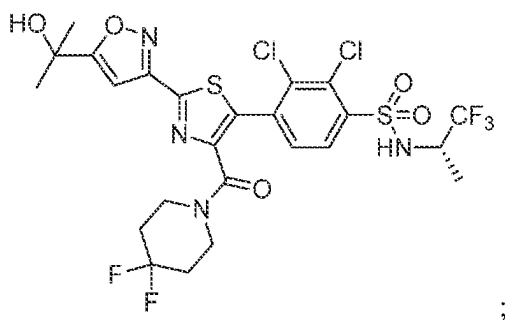
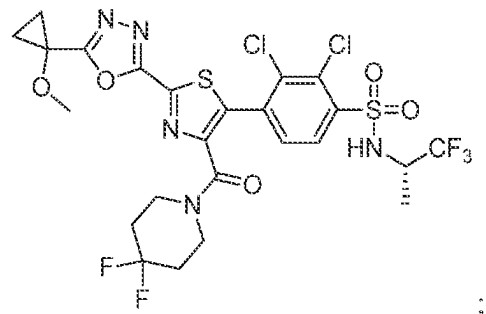
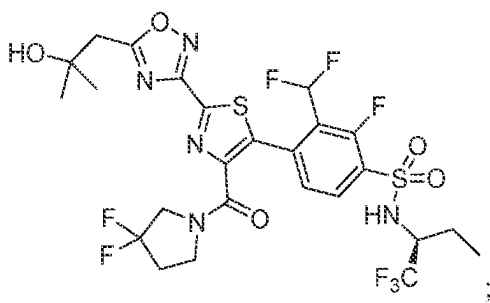
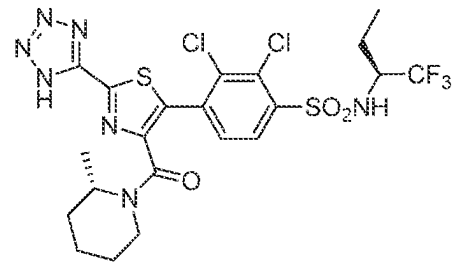
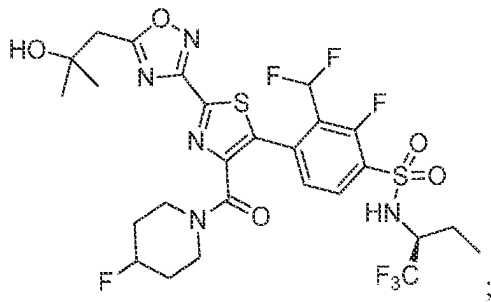
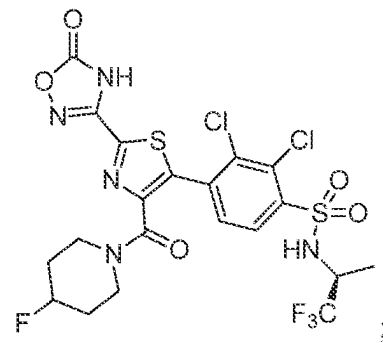
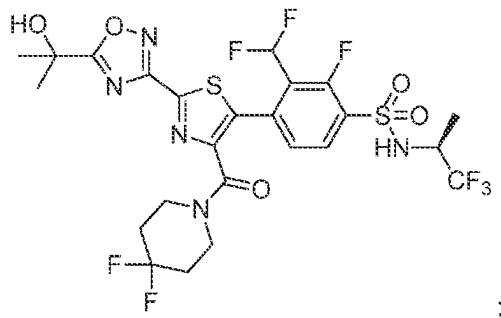
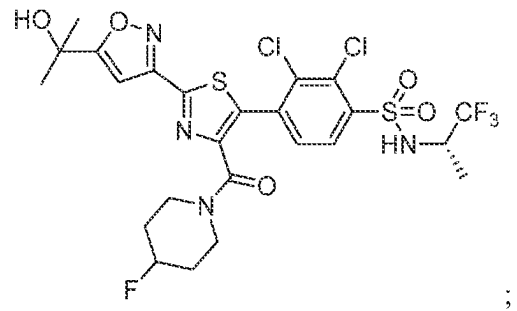
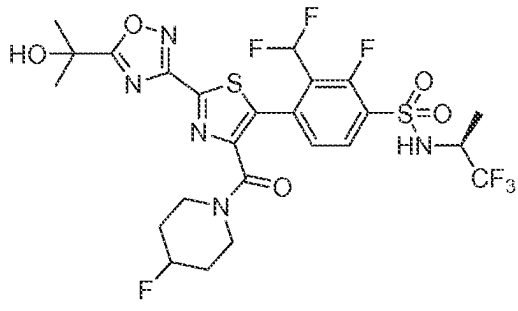
;

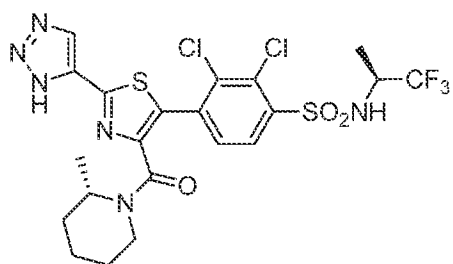


;

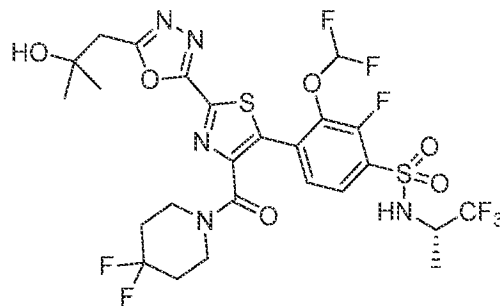


;

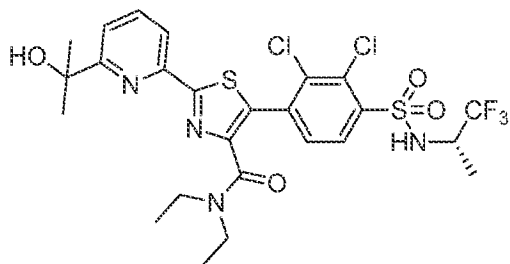




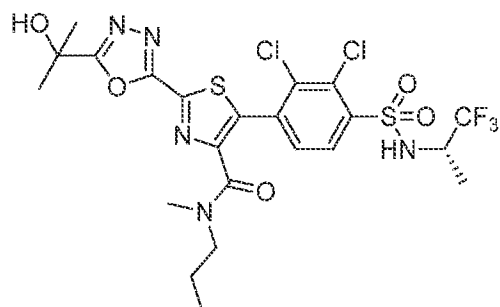
;



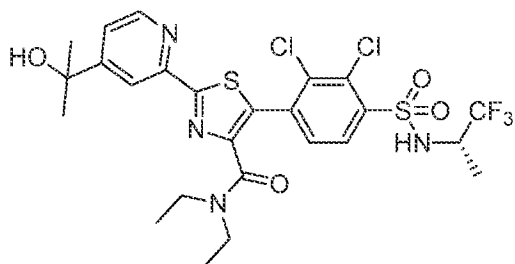
;



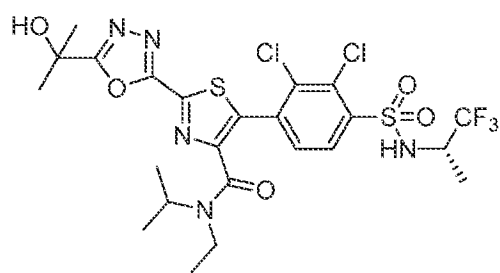
;



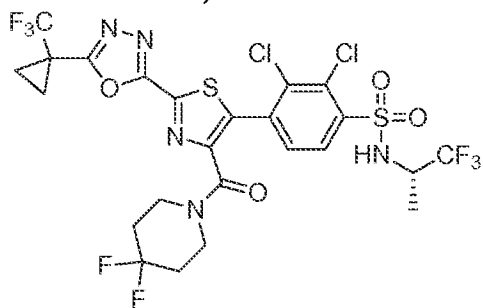
;



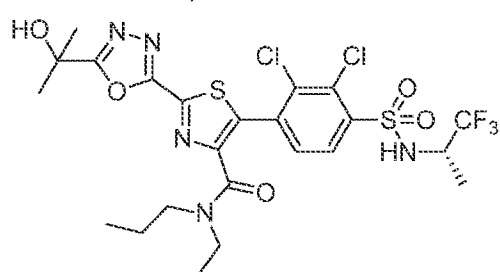
;



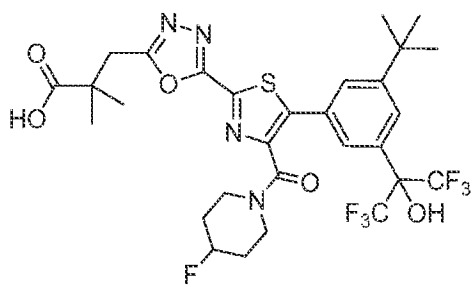
;



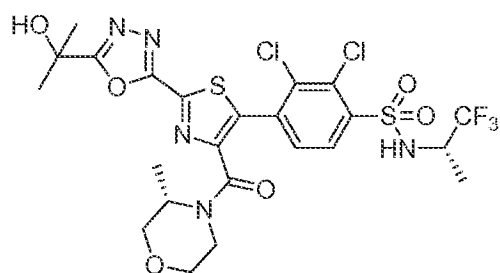
;



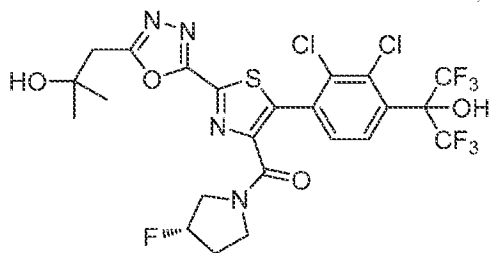
;



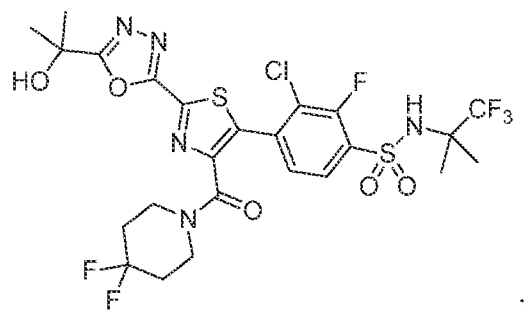
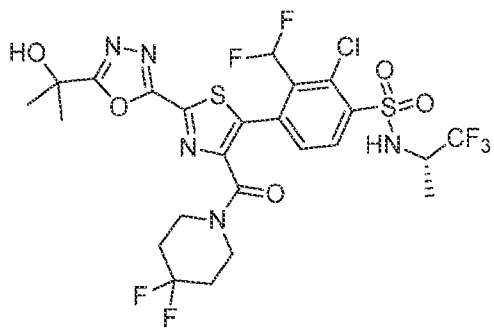
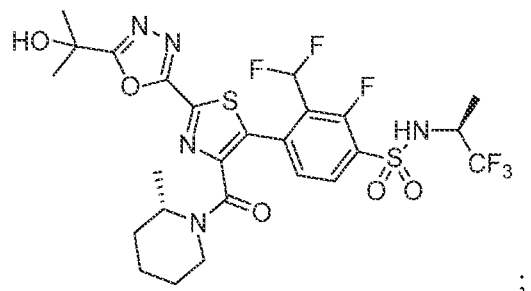
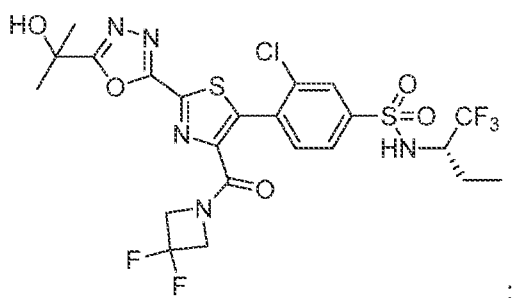
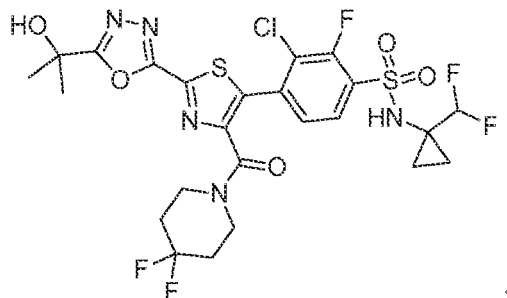
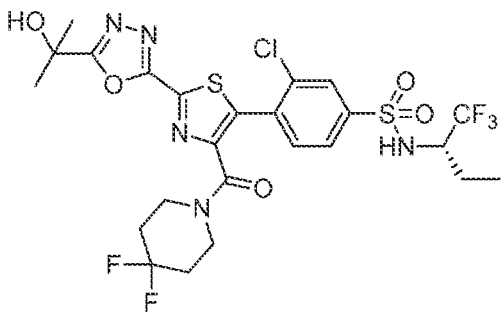
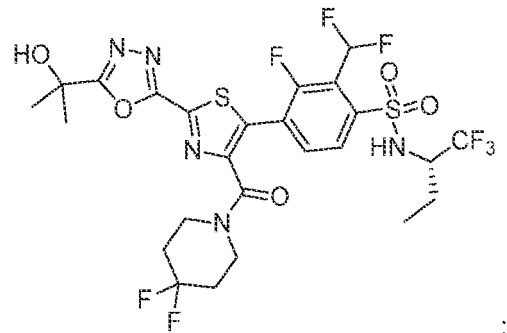
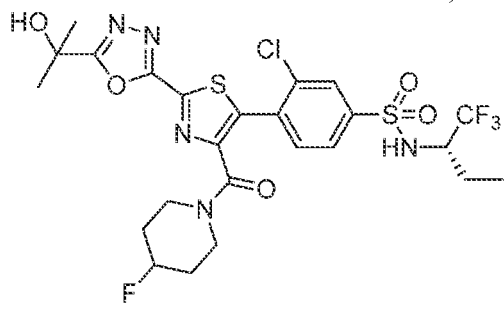
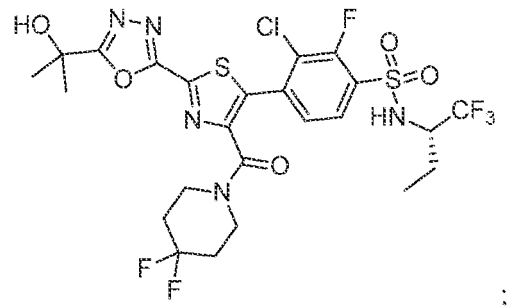
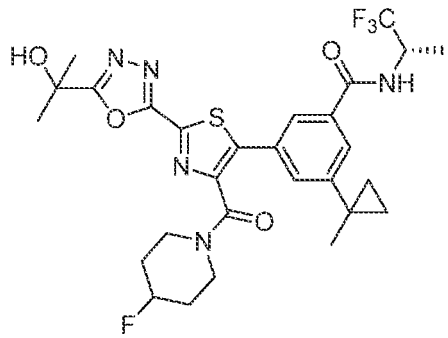
;

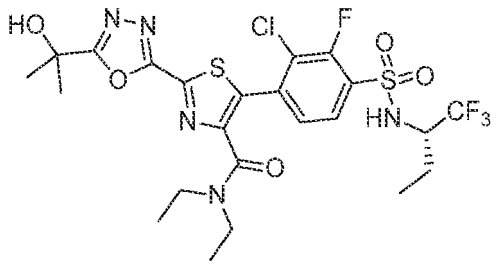


;

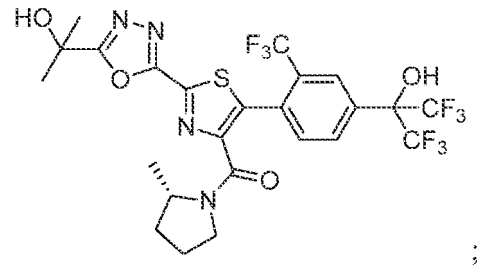


;

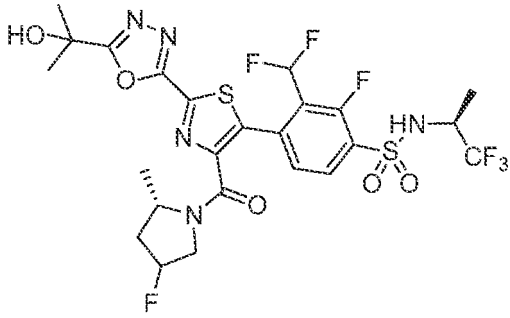




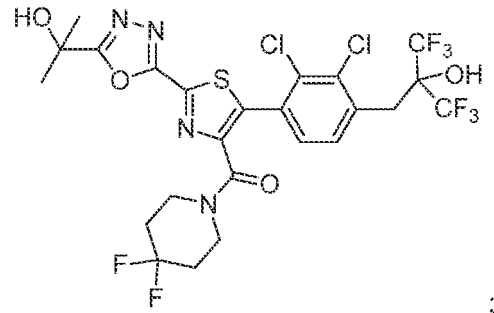
;



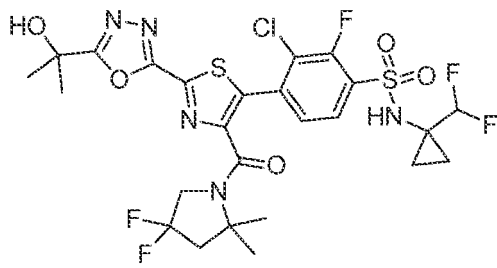
;



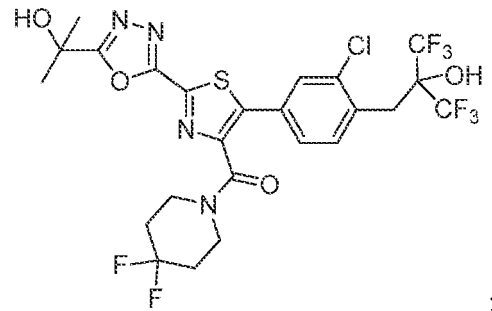
;



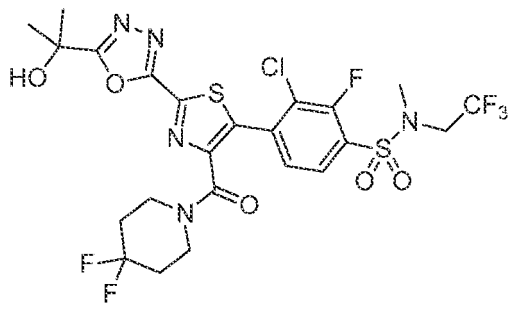
;



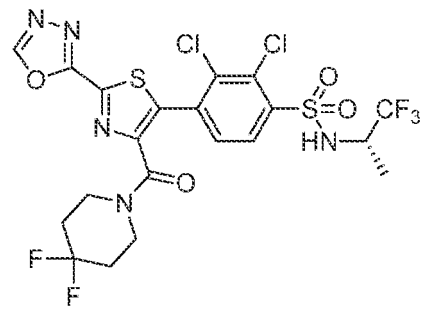
;



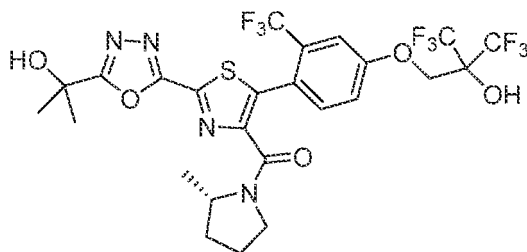
;



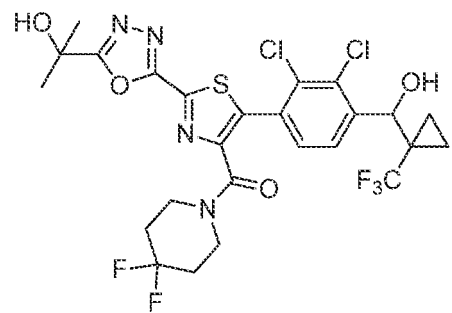
;



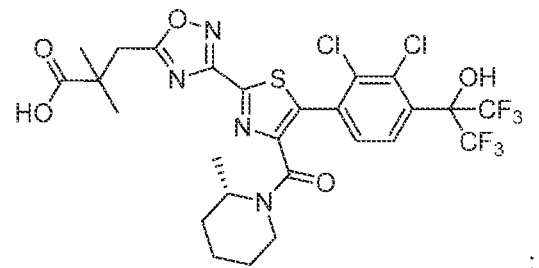
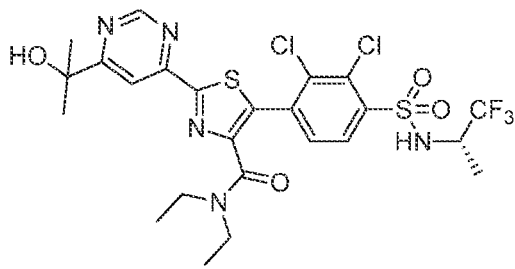
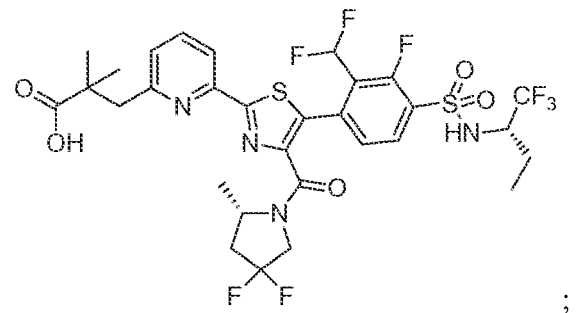
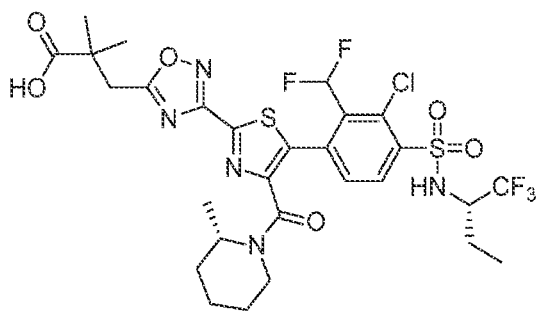
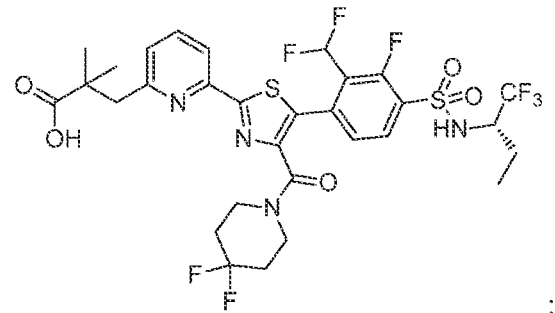
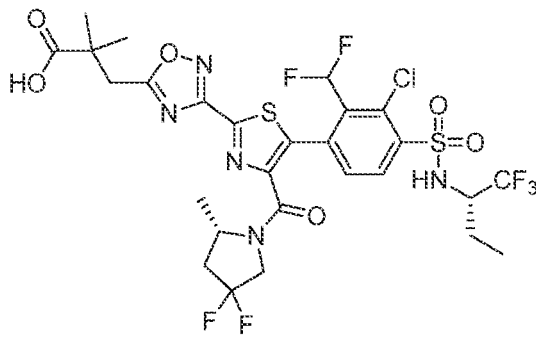
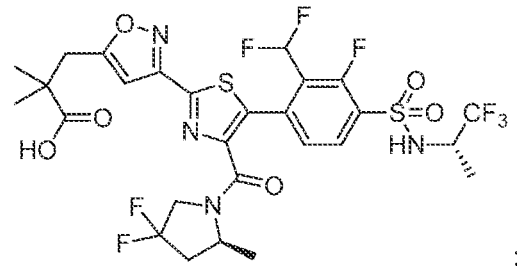
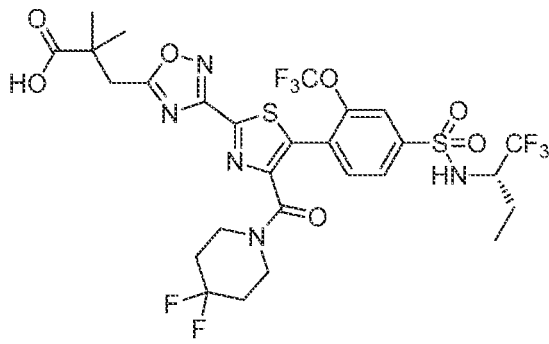
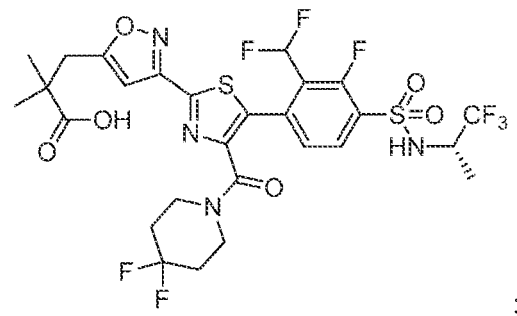
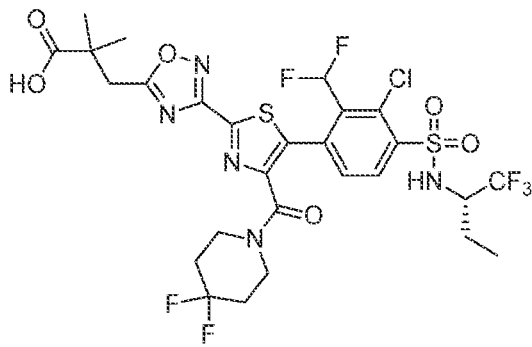
;

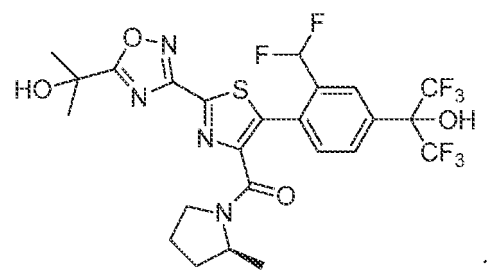
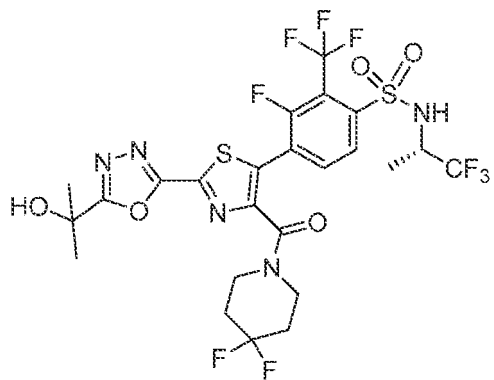
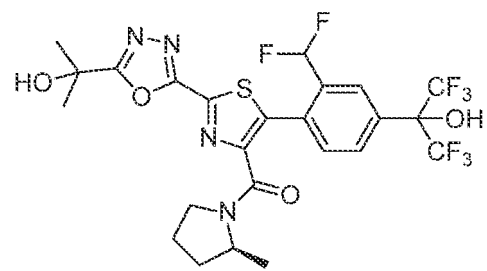
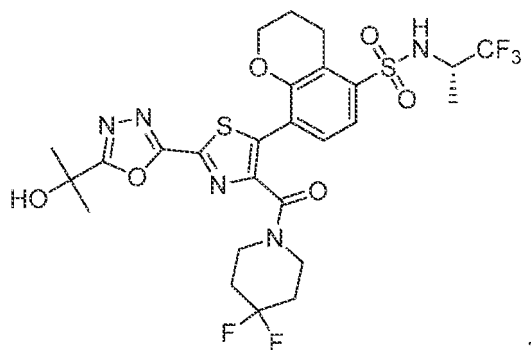
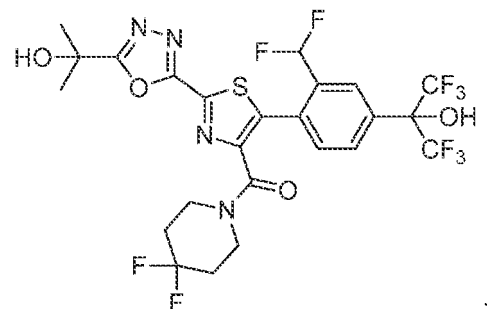
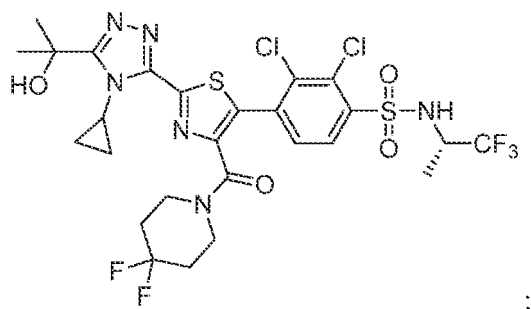
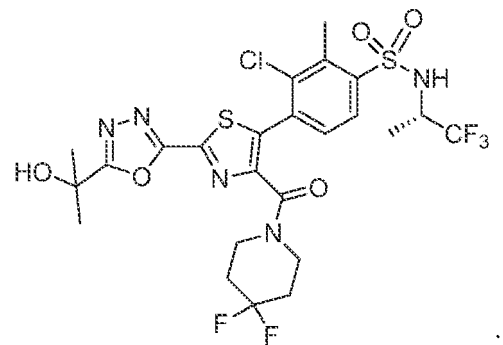
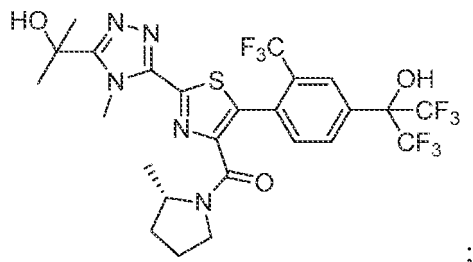
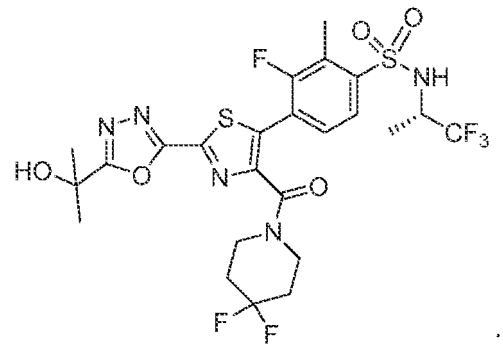
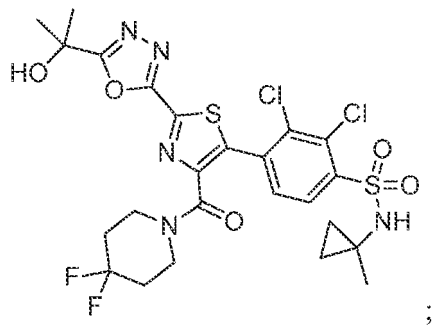


;

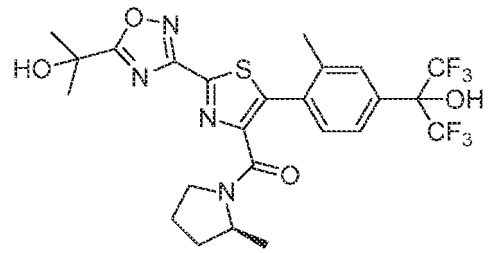
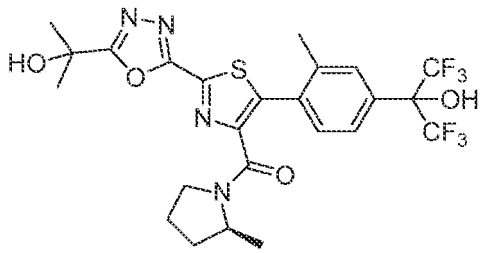


;





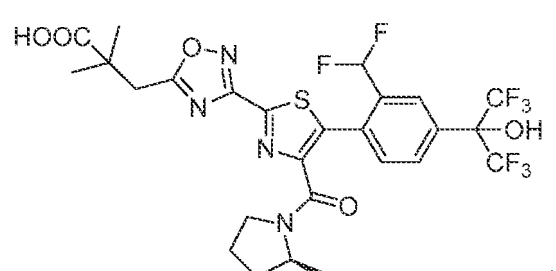
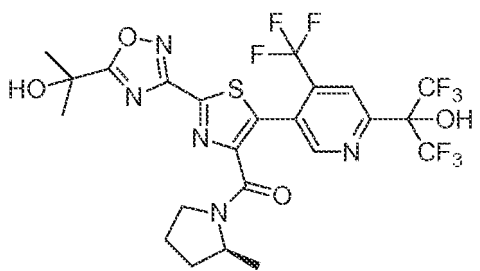
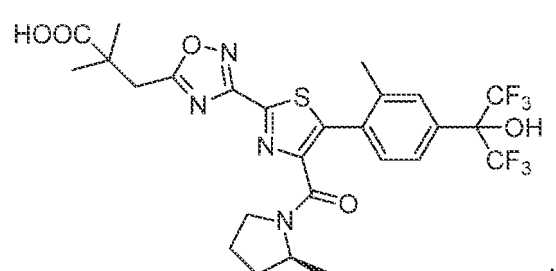
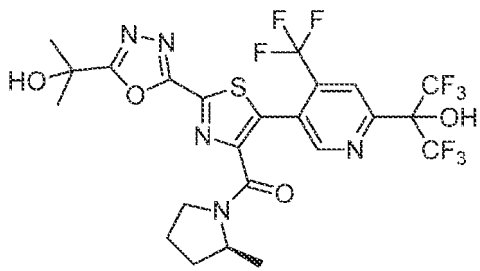
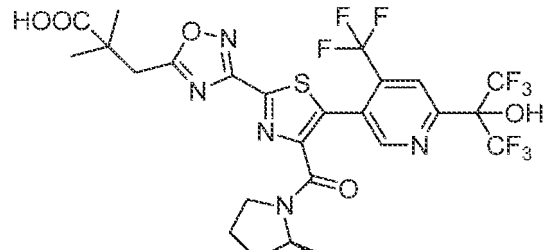
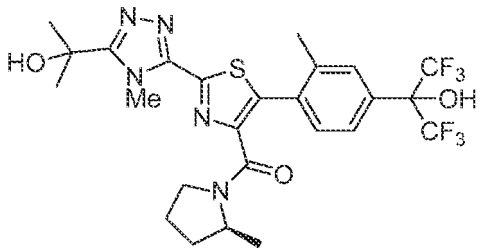
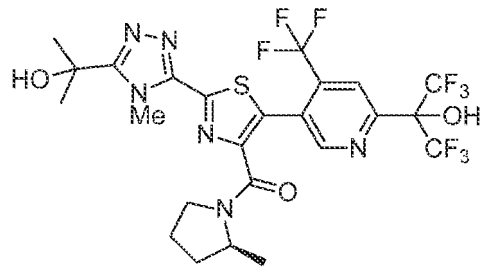
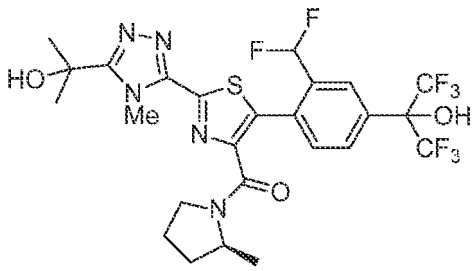
5



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 **[0013]** Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0014] Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable portador.

5 **[0015]** La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un RORyt mediada síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 **[0016]** La presente invención proporciona compuestos para su uso en el método de prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: oftálmicas trastornos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, fibroma pulmonar, fibrosis sistica, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, retinitis diabética microangiopatía, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *estafilococia* invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a los esteroides, asma neutrofílica, enfermedad periodontal, periodonitis, enfermedad de las encías, dia cardiomiopatías estólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos por reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, cuello uterino, colon, pulmón, próstata o estómago que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 **[0017]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriásica artritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

30 **[0018]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriásica artritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 **[0019]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: inflamatorias del intestino enfermedades, artritis reumatoide, psoriasis, obstructiva crónica trastorno pulmonar, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 **[0020]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, y la psoriasis que comprende administrar a un sujeto en necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

50 **[0021]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del Compuesto de Fórmula I o composición o medicamento de la misma en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y psoriasis.

55 **[0022]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es la artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.

60 **[0023]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad se comprenden psoriasis administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

65 **[0024]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 **[0025]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad se comprenden artritis psoriásica administrar a un sujeto en dicha necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 **[0026]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dichos síndrome, trastorno o enfermedad está espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 **[0027]** La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria enfermedad intestinal, en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto en necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 **[0028]** La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria enfermedad intestinal, en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 **[0029]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad se comprenden asma neutrofílica administrar a un sujeto en dicha necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 **[0030]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es el asma resistente a esteroides, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.

35 **[0031]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad se comprenden esclerosis múltiple administrar a un sujeto en dicha necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 **[0032]** La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.

45 **[0033]** La invención también se refiere a compuestos para uso en métodos para modular la actividad ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

45 DEFINICIONES

50 **[0034]** El término "administrar" con respecto a los métodos de la invención significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en el presente documento usando un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o simultáneamente en forma de combinación. Debe entenderse que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

55 **[0035]** El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, típicamente un mamífero, típicamente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar una síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con la expresión de ROR γ t o sobreexpresión de ROR γ t, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociados con la expresión de ROR γ t o ROR γ t de sobreexpresión.

60 **[0036]** El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

65 **[0037]** Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los

ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los especificados ingredientes en las cantidades especificadas.

5 **[0038]** El término "alquilo" se refiere tanto a radicales lineales como de cadena ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, 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 uno OCH₃, uno OH, o hasta dos átomos de flúor.

10 **[0039]** El término "C_(a-b)" (donde *a* y *b* son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo radical o a la porción alquilo de un radical en donde 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.

15 **[0040]** El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o insaturado de forma parcial o anillo de hidrocarburo bicíclico radical 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 C₍₃₋₆₎ cicloalquilo, C₍₅₋₈₎ cicloalquilo, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo. Cualquier grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno OCH₃, uno OH, o hasta dos átomos de flúor.

20 **[0041]** El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado o hidrocarburo bicíclico radical de anillo que contiene al menos un átomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en O, N, o S, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno. Los radicales heterocicloalquilo típicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, oxetano y tetrahidrofuranilo. Los átomos de azufre en el anillo del grupo heterocicloalquilo pueden estar en cualquier estado de oxidación.

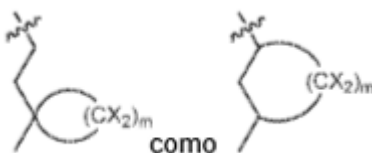
25 **[0042]** Como se usa en este documento, el término "tiofenilo" pretende describir el radical formado por eliminación de un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



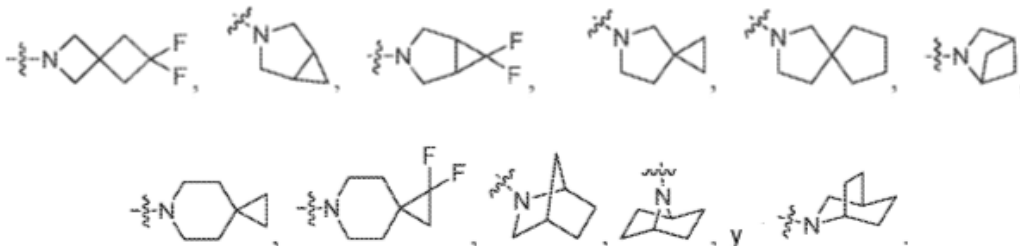
[0043] Siempre que una variable, como "n" en -(CX₂)_nO(CX₂)_n-, aparezca más de una vez en una fórmula química, cada definición se considera independiente.

40 **[0044]** Cuando un sustituyente alquilo, tal como, pero no limitado a C₍₁₋₆₎ alquilo, aparece más de una vez en un compuesto de Fórmula I, cada sustitución en dicho grupo alquilo se selecciona independientemente.

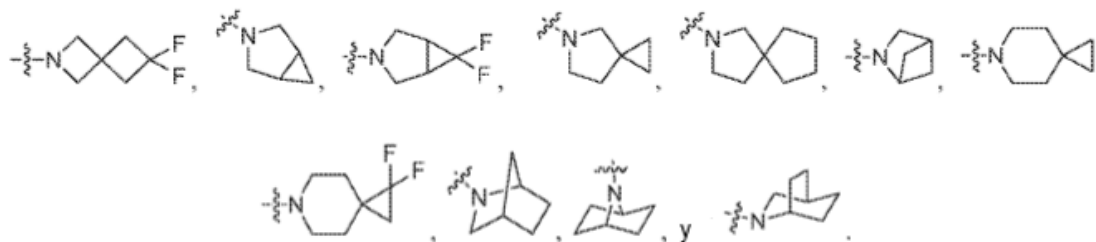
45 **[0045]** Un grupo alquilo puede estar sustituido como se describe en la especificación. Cuando un grupo alquilo está sustituido con el diradical-(CX₂)_m- ambos extremos del diradical pueden estar unidos a átomos de carbono iguales o diferentes. Por ejemplo, tanto



55 son ejemplos de sustitución -(CX₂)_m- en un grupo butilo. Los ejemplos de sustitución -(CX₂)_m- incluyen sin limitación

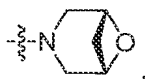


[0046] De manera similar, $-(CX_2)_n-$, $o-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ la sustitución diádica puede ocurrir en la misma o diferente anillo de carbonos. Ejemplos de $-(CX_2)_n-$ sustitución incluye sin limitación



[0047] Ejemplos de $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ sustitución incluye sin limitación

15



20 y



25

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

30

[0048] Sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glucetato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromato de metilo, metilburato, metilbromato de metilo, metilbromato de metilo, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclaro, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

35

40

[0049] Las sales farmacéuticamente básicas/catiónicas aceptables incluyen, y no están limitadas a aluminio, 2-amino-2-hidroximetilo-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetilo)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH_3 , NH_4OH , *N*-metilo-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaina, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

45

MÉTODOS DE USO

50

[0050] La presente invención se dirige a compuestos para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por $ROR_{\gamma t}$ que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.

55

[0051] Ya que $ROR_{\gamma t}$ es una isoforma *N*-terminal de ROR_{γ} , se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores del $ROR_{\gamma t}$ es probable que sean moduladores de ROR_{γ} también. Por lo tanto, la descripción mecanicista de "moduladores $ROR_{\gamma t}$ " pretende abarcar también los moduladores ROR_{γ} .

60

[0052] Cuando se emplean como moduladores $ROR_{\gamma t}$, los compuestos de la invención se pueden administrar en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, en única o divididos dosis diarias. La dosis administrada se verá afectada por factores como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

65

[0053] También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosis óptimas a administrar y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la

enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del sujeto, darán lugar a la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por lo tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se merecen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

[0054] Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos adecuados. Ejemplos de excipientes que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

[0055] 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, alcanforado, dodecilsulfato, hidrocloreuro, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, p. ej., haluros de alquilo.

[0056] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cumplir su finalidad prevista. 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, p. ej., sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

[0057] La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

[0058] Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales se pretende que estén incluidos 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 el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, p. ej., cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

[0059] Se pretende que la presente invención incluye dentro de sus polimorfos alcance y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los compuestos para usar en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos aquí con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención, aunque no se describa específicamente.

[0060] En otra realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en la Fórmula I para su uso como un medicamento.

[0061] 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 RORyt elevada o aberrante.

[0062] Descritos pero sin formar parte de la presente invención son los profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente revelado, pero que se convierte en el compuesto especificado *en vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, p. ej., en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0063] 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, comprenderá todos los isótopos y mezclas de isótopos de dicho elemento, ya sea natural o sintéticamente producido, ya sea con abundancia natural o en una 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 al carbono y al 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 .

[0064] Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación obstaculizada alrededor de enlaces simples donde la barrera de 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.

[0065] Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro estereo, pueden existir en consecuencia como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

[0066] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención producen una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, p. ej., resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

[0067] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene y PGM 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

[0068] En la presente memoria y en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas.

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
aq	acuoso
Bu	butilo
br	ancho
Bn	bencilo
conc.	concentrado
Cy	ciclohexilo
°C	celcius (en grados)
d	doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
dba	dibencilideneacetona
DCM	diclorometano
Periodinano Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida

	DMP	1,1,1-tris (acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona (periodinano de Dess-Martin)
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	ESI	ionización por electropulverización
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	FCC	cromatografía en columna flash
	g	gramo
10	h	hora
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)- <i>N,N,N',N'</i> -hexafluorofosfato de tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz	Hertz
15	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	MS	Espectrometría de masa
	LAH	hidruro de litio y aluminio
20	m	multiplete
	M	molar (moles/litro)
	Me	metilo
	mg	miligramo
	min	minutos
25	mmol	milimoles
	ml	mililitro
	N	normalidad
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
30	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilo litio
	PE	éter de petróleo
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloilo (Me ₃ CO)
	PMB	4-metoxibencilo
35	ppm	partes por millón
	prep-HPLC	cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
	prep-TLC	cromatografía preparativa en capa fina
	Psi	libras por pulgada cuadrada q cuarteto
	ta	temperatura ambiente
40	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	s	singlete
	sat.	saturado
	SEM	2-(trimetilsililo)etoximetilo
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
45	t	triplete
	terc	terciario
	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TÉA	trietilamina
50	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-ilo)oxidanilo
	Tf	triflato
	TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
55	TMS	trimetilsililo
	Ts	tosilo
	wt%	% en peso

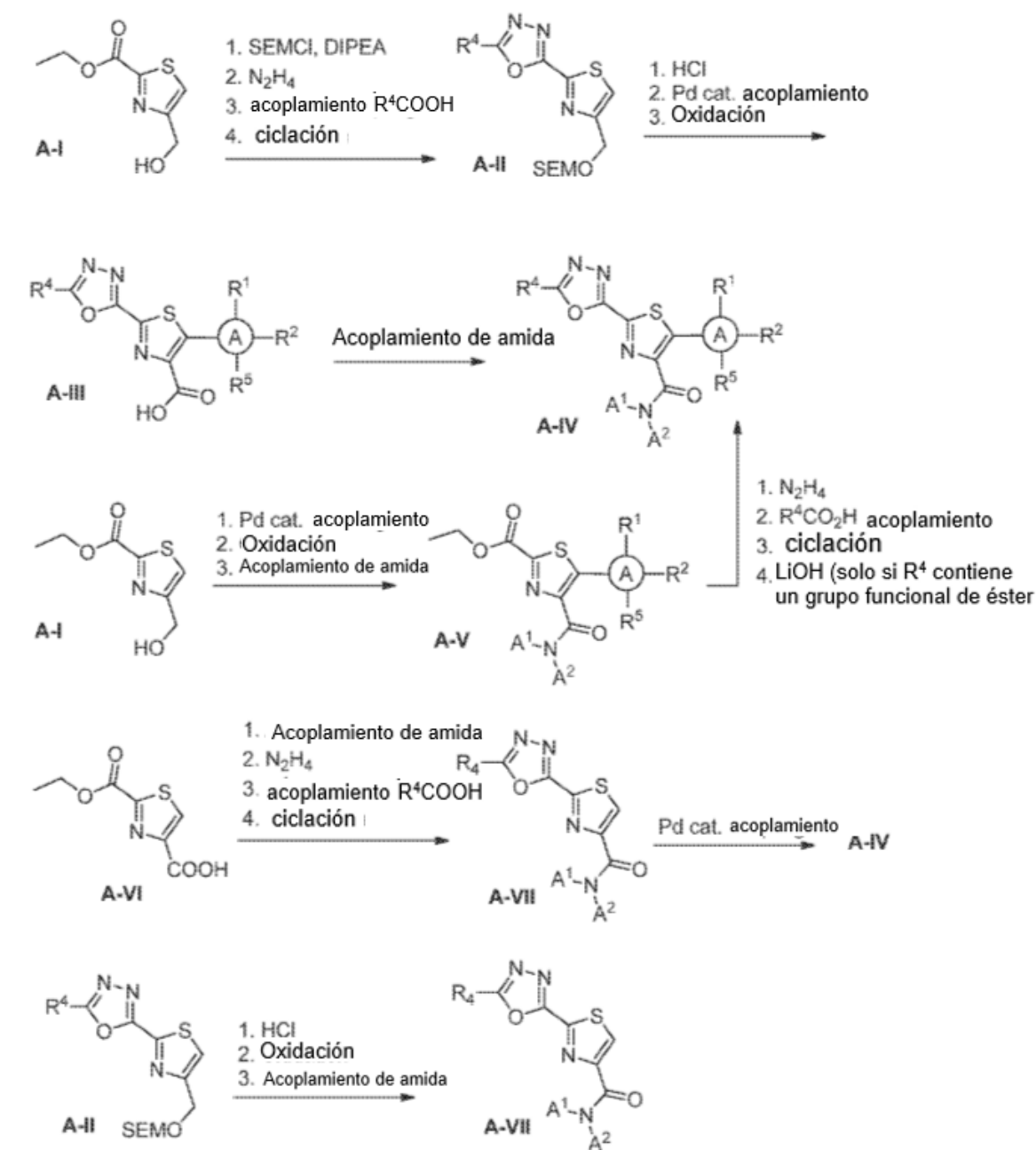
ESQUEMAS GENERALES

60 **[0069]** Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una combinación de métodos conocidos en la técnica incluyendo los procedimientos descritos en los Esquemas I a XI a continuación. Los siguientes esquemas de reacción solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

65

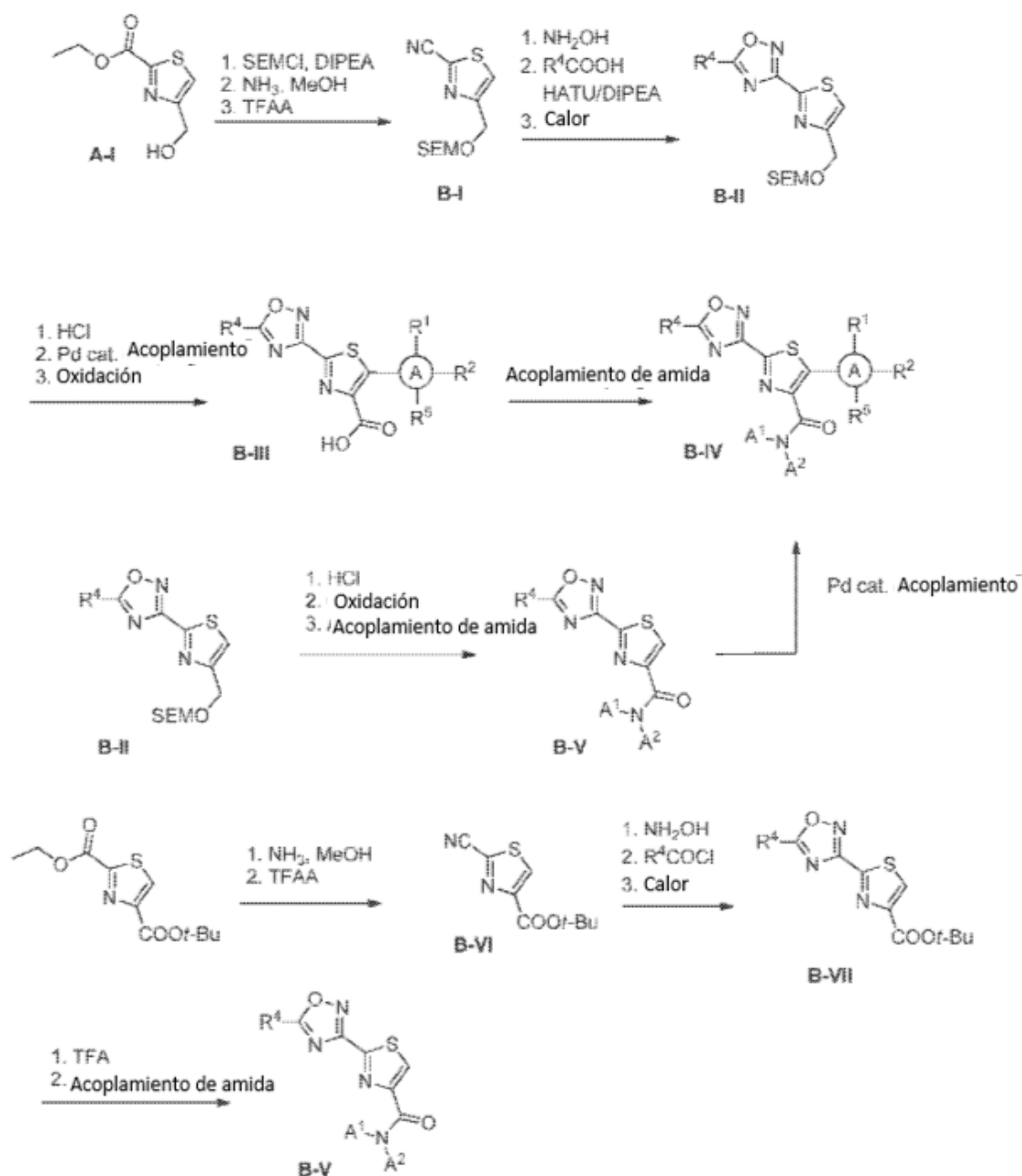
[0070] El esquema 1 describe la preparación de [1,3,4]-oxadiazoles de la presente invención. El 1-bromo-3-hidroxiopropano-2-ona puede ciclarse con 2-amino-2-tioacetato de etilo para dar el tiazol intermedio **A-I**. Protección usando SEMC1 es seguido por acilo formación hidrazida, acoplamiento R⁴COOH y ciclación con, p. ej., TsCl, para proporcionar el intermedio **A-II**. La desprotección usando HCl es seguida por el acoplamiento catalizado por Pd con un haluro de arilo apropiado y la oxidación con, p. ej., TEMPO/PhI(OAc)₂, para dar un ácido carboxílico intermedio **A-III**. El acoplamiento de amida conduce a compuestos de estructura **A-IV**. Alternativamente, **A-I** puede convertirse primero en **A-V** mediante una secuencia de acoplamiento catalizado por Pd, oxidación y acoplamiento de amida. Aplicando el mismo éster de tres pasos a la transformación de oxadiazol como se describe para **A-II**, los compuestos de estructura **A-IV** se pueden obtener de **A-V**. Otra ruta alternativa comienza con el ácido 2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico **A-VI**, preparado por la ciclación de 2-amino-2-tioacetato de etilo y 3-bromo-2-ácido oxopropanoico, que se somete a una secuencia de acoplamiento de amida, formación de hidrazida, acoplamiento de R⁴COOH y ciclación para proporcionar **A-VII**. El acoplamiento catalizado por Pd conduce a compuestos de estructura **A-IV**. El intermedio **A-VII** puede hacerse por una ruta alternativa que implica la desprotección de **A-II** usando HCl, oxidación con TEMPO/PhI(OAc)₂ y acoplamiento de amida.

Esquema 1



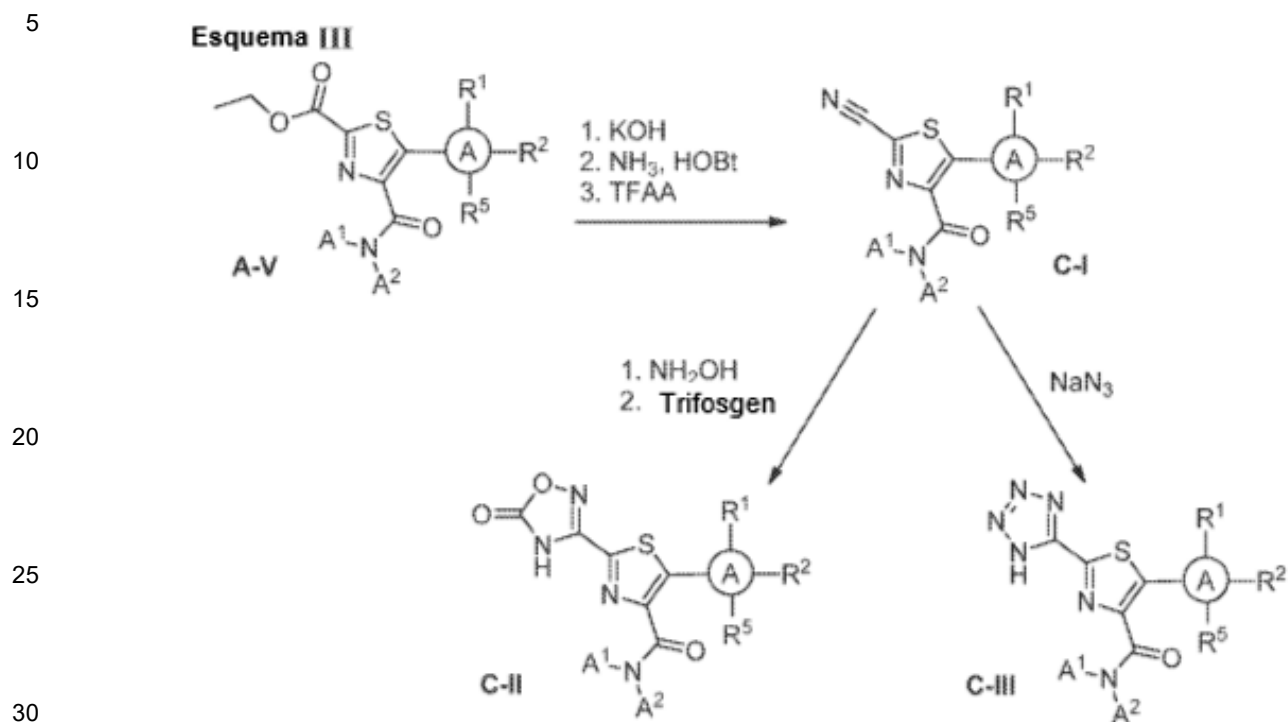
[0071] El esquema II muestra la preparación de [1,2,4]-oxadiazoles de la presente invención. **A-I** está protegido mediante el uso, p. ej., SEMCI, seguido de amonólisis y deshidratación con TFAA para dar el nitrilo intermedio **B-I**. Amidoxima formación usando hidroxilamina, seguido por acilación con R⁶COOH y ciclación proporciona el intermedio de la estructura **B-II**. Una secuencia de desprotección, acoplamiento catalizado por Pd y oxidación da el ácido carboxílico intermedio de la estructura **B-III**. El acoplamiento de amida conduce a compuestos de estructura **B-IV**. Alternativamente, **B-II** puede convertirse primero en **B-V** mediante una secuencia de desprotección, oxidación y acoplamiento de amida. Los compuestos de estructura **B-IV** se pueden obtener de **B-V** mediante acoplamiento catalizado con Pd. Alternativamente, los compuestos de la estructura **B-V** pueden obtenerse a partir de 4-*terc*-butilo-2-etiltiazol-2,4-dicarboxilato mediante una secuencia de amonólisis y deshidratación con TFAA para dar compuestos de la estructura **B-VI**. La formación de amidoxima usando hidroxilamina, seguida de acilación con R⁶ COCl y ciclación proporciona compuestos de la estructura **B-VII**. La desprotección y el acoplamiento de amida conduce a compuestos de la estructura **B-V**.

Esquema II



[0072] El esquema III muestra la preparación de oxadiazolonas y tetrazoles de la presente invención. **A-V** se puede convertir en el intermedio de nitrilo **CI** por una secuencia de la saponificación del éster, la formación de la carboxamida

primaria con NH_3 y HOBt, y la deshidratación utilizando TFAA. El tratamiento de **C-I** con hidroxilamina seguido de reacción con trifosgeno proporciona compuestos de estructura **C-II**. Para la síntesis de tetrazoles, el IC intermedio puede tratarse con azida de sodio para proporcionar compuestos de estructura **C-III**.



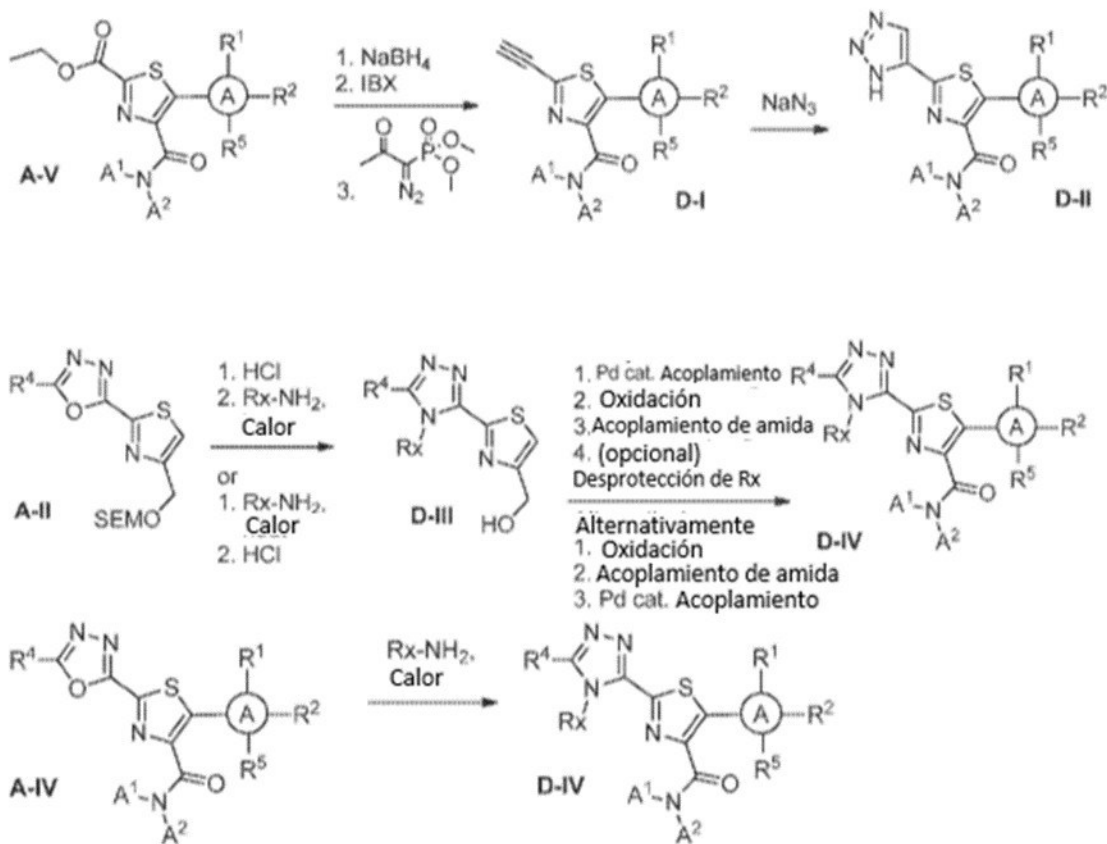
35

40

45

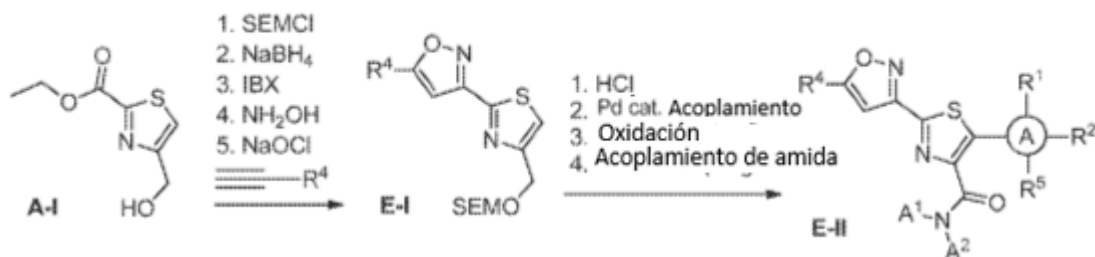
[0073] La preparación de triazoles de la presente invención se describe en el Esquema IV. **A-V** se convierte en **D-I** intermedio mediante una secuencia de reducción de NaBH_4 , oxidación de IBX y tratamiento con dimetil (1-diazo-2-oxopropilo)fosfonato. El tratamiento de **D-I** con azida de sodio a temperatura elevada puede proporcionar compuestos de [1,2,3]-triazol de estructura **D-II**. [1,2,4]-Triazoles pueden prepararse a partir de **A-II**, que se desprotege con HCl seguido de tratamiento con una amina primaria R_xNH_2 a temperatura elevada para proporcionar **D-III** intermedio. Alternativamente, **A-II** se trata primero con una amina primaria R_xNH_2 a temperatura elevada, seguido de desprotección con HCl para proporcionar compuestos de la estructura **D-III**. Una secuencia de acoplamiento catalizado por Pd, oxidación y acoplamiento de amida proporciona compuestos de estructura **D-IV**. En el caso de [1,2,4] triazoles que no están sustituidos en la posición 4, sigue una etapa de desprotección. Alternativamente, **D-III** se oxida primero y luego la formación de enlaces amida y el acoplamiento catalizado con Pd da **D-IV**. Además, **A-IV** se puede calentar en presencia de aminas para proporcionar compuestos de la estructura **D-IV**.

Esquema IV



[0074] La preparación de isoxazoles de la presente invención se muestra en el Esquema V. **A-I** se protege usando SEMCI y después se redujo a un alcohol usando NaBH₄. La oxidación de IBX y el tratamiento del aldehído resultante con hidroxilamina proporciona un intermedio de oxima. La formación de nitrilóxido y la cicloadición [3 + 2] con un alquino sustituido con R⁴ conduce a un isoxazol intermedio **E-I**. La desprotección del grupo SEM usando HCl es seguida por un acoplamiento catalizado por Pd con un haluro de arilo apropiado, oxidación y acoplamiento de amida del ácido carboxílico correspondiente para proporcionar compuestos de estructura **E-II**.

Esquema V



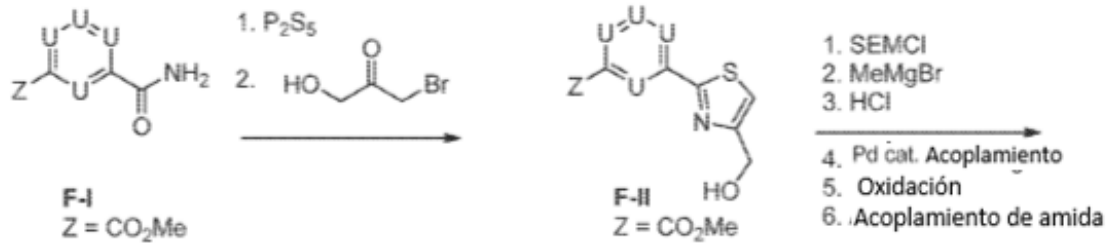
[0075] El Esquema VI describe la preparación de anillos heteroarilo de 6 miembros de la presente invención. La amida **F-I** (Z = CO₂Me se trata con pentasulfuro de fósforo y la tiocarboxamida resultante se cicla con 1-bromo-3-hidroxiopropano-2-ona para proporcionar el tiazol intermedio **F-II** correspondiente (Z = CO₂Me). Una secuencia de protección de alcohol, adición de metilo, desprotección de alcohol, acoplamiento catalizado por Pd, oxidación y acoplamiento de amida proporciona compuestos de estructura **F-III**. La tioamida **F-IV** se cicla con 1-bromo-3-hidroxiopropano-2-ona para proporcionar el intermedio de tiazol correspondiente **F-II** (Z = Br). Una secuencia de protección de alcohol, acoplamiento catalizado por paladio, desprotección de alcohol, acoplamiento catalizado por Pd, oxidación, acoplamiento de amida, y la hidrólisis proporciona compuestos de estructura **FV**.

5

Esquema VI

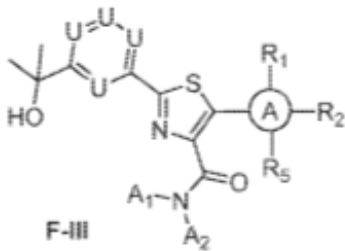
10

15



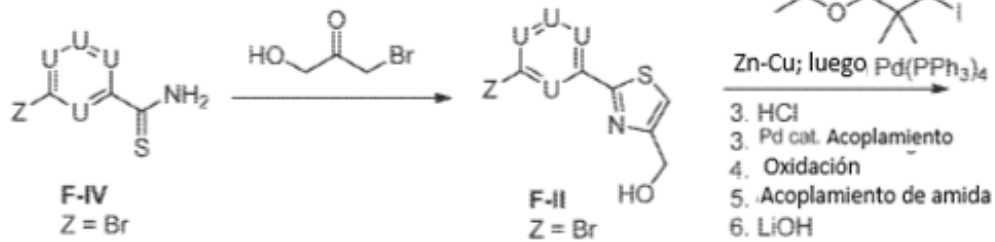
20

25



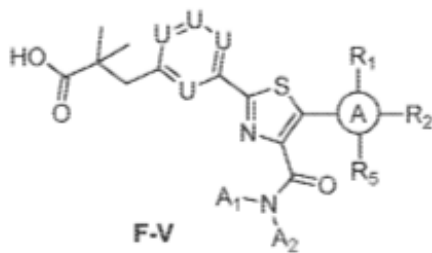
30

35



40

45



50

U es N o CH

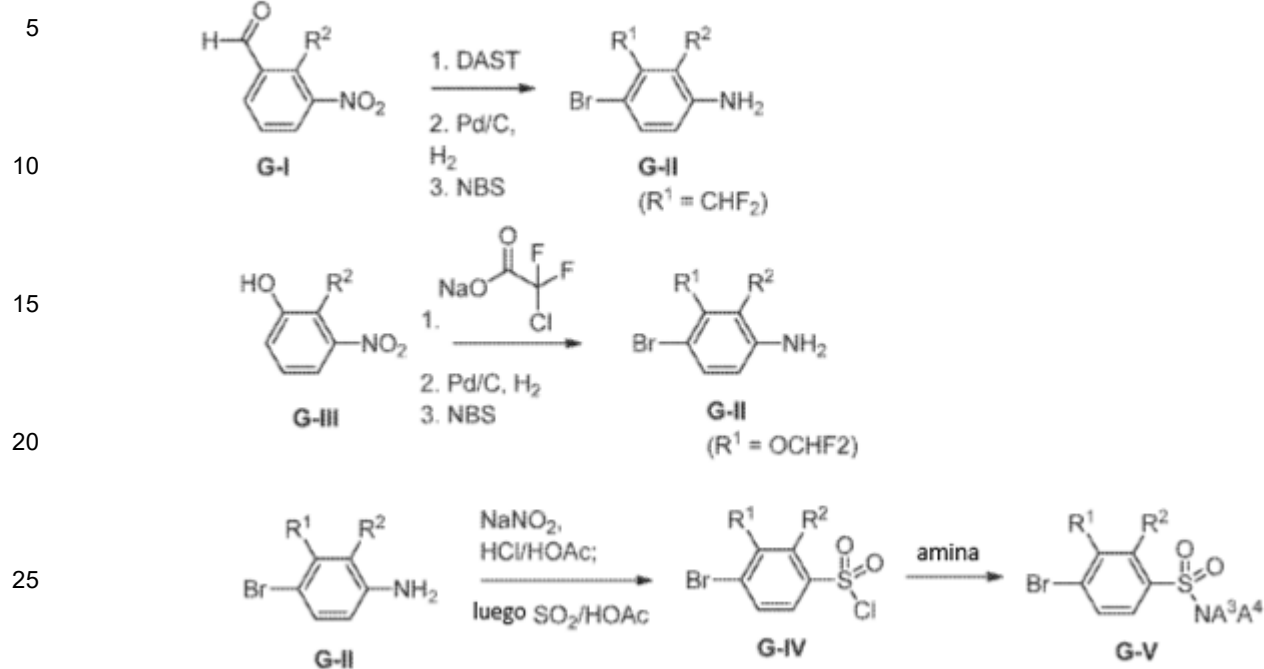
55

60

65

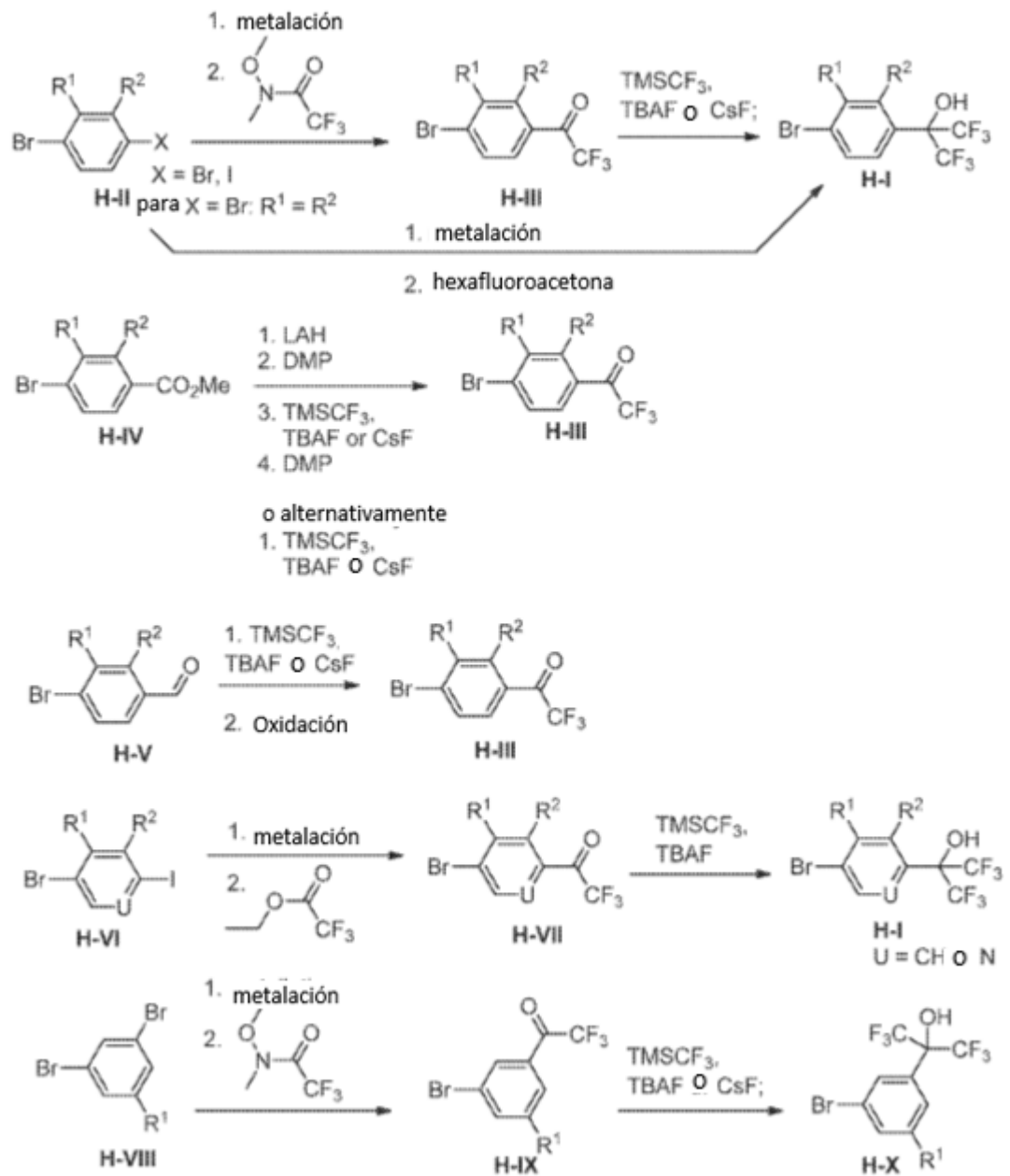
[0076] El esquema VII describe la síntesis de intermedaites de bromuro de arilo usados en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio anteriores que contienen una sulfonamida. El aldehído **G-I** se transforma en la anilina de la estructura **G-II** mediante una secuencia de fluoración reducir ion y bromación ($R^1 = CHF_2$). Alternativamente, los fenoles de estructura **G-III** se transforman mediante una secuencia similar de etapas en anilina **G-II** ($R^1 = OCHF_2$). Además, las anilinas de la estructura **G-II** se tratan con nitrato de sodio en ácido seguido de dióxido de azufre para proporcionar cloruros de sulfonilo de Structre **G-IV** que se acoplan con aminas para proporcionar los intermedios de arilo bromuro de sulfonamida **G-V**.

Esquema: VII



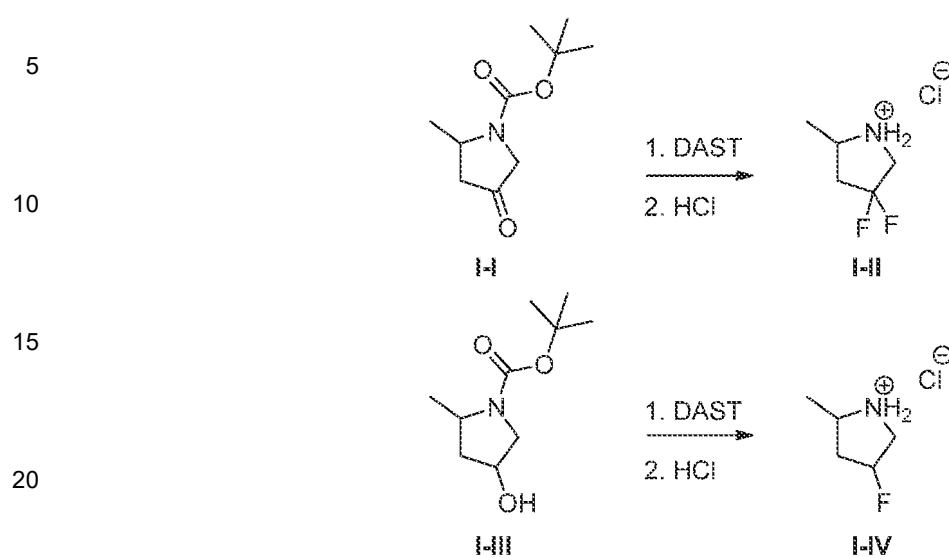
[0077] Preparación de los compuestos bromo-arilo/heteroarilo **H-I** y **H-X** utilizados en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio anteriores se muestran en el Esquema VIII. El 1,4-dibromo- o 1-bromo-4-yodo-aromático **H-II** puede metalatarse mediante la formación de arilito con *n*-butilo litio o la formación de Grignard utilizando cloruro de isopropilmagnesio. Los 1,4-dibromo aromáticos deben tener sustituyentes idénticos R¹ y R². Las especies metaladas se pueden acoplar con 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida para formar derivados de 1-bromo-4-trifluoroacetilo **H-III**. Los trifluorometilo alcoholes **H-I** pueden formarse por reacción de **H-III** con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Alternativamente, las especies metaladas pueden reaccionar con hexafluoroactona para formar directamente alcoholes trifluoroacetona **H-I**. Los intermedios **H-III** también se pueden formar comenzando con 4-bromobenzoatos de metilo de estructura **H-IV** y usando una secuencia de reacción de reducción, oxidación, adición de trifluorometilo y oxidación o alternativamente por tratamiento con TMSCF₃/TBAF. Las 5-bromo-2-yodobenceno/piridinas (**H-VI**, U = CON) pueden usarse como reactivos para una reacción de metalación, p. ej., una litiación con *n*-butilo-litio, y las especies metaladas pueden reaccionar con el trifluoroacetato de etilo para formar compuestos de estructura **H-VII**. La adición de trifluorometilo proporciona compuestos de estructura **H-I** (U = CON). Además, los alcoholes trifluorometílicos **H-X** pueden formarse por reacción de **H-IX** con TMSCF₃ en presencia de una fuente de fluoruro. Los derivados de 1,3-dibromoarilo **H-VIII** pueden ser metalados, p. ej., una litiación con *n*-butilo litio, y junto con 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metilacetamida formarán los derivados de 1-bromo-3-trifluoroacetilo. **H-IX**.

Esquema VIII



[0078] Esquema IX describe los intermedios de síntesis de amina usados anteriormente en las reacciones de acoplamiento de amida. Los compuestos I-II e I-III se tratan con DAST y el grupo terc-butoxicarbonilo se elimina con HCl para proporcionar las aminas fluoradas I-II e I-IV como sales de hidrocloreuro.

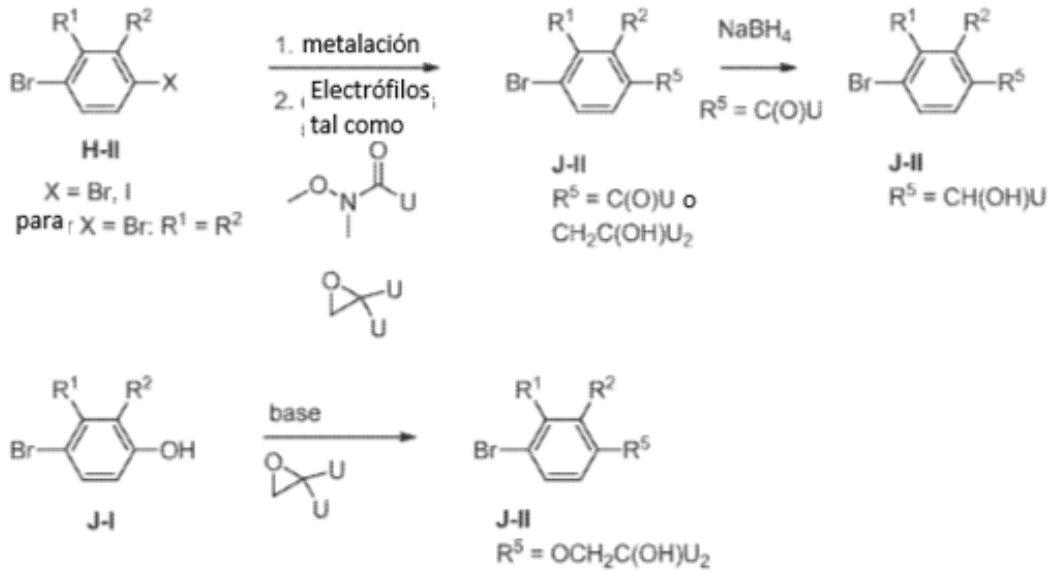
Esquema IX



25 **[0079]** Preparación de los derivados de bromuro de arilo **J-II** y **J-V** utilizan en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio como se muestran en el Esquema X. **H-II** puede ser metalado con n-butilo-litio o cloruro de isopropilo magnesio. Los 1,4-dibromo aromáticos deben tener sustituyentes idénticos R^1 y R^2 . Las especies metaladas pueden reaccionar con electrófilos para formar derivados **J-II**. En el caso de los derivados de cetonas **J-II**, la reducción del grupo funcional de cetonas con un reductor tal como borohidruro de sodio proporciona alcoholes de la estructura general **J-II**. Los fenoles **J-1** pueden tratarse con una base y un electrófilo para proporcionar éteres de arilo de la estructura general **J-II**. Alternativamente, los bromuros de arilo de estructura **H-VIII** pueden experimentar una secuencia que consiste en metalación, atrapando con cloroformiato de metilo para dar compuestos de la estructura general **J-III**. La saponificación posterior y el acoplamiento de amida dan compuestos de la estructura **J-IV**.

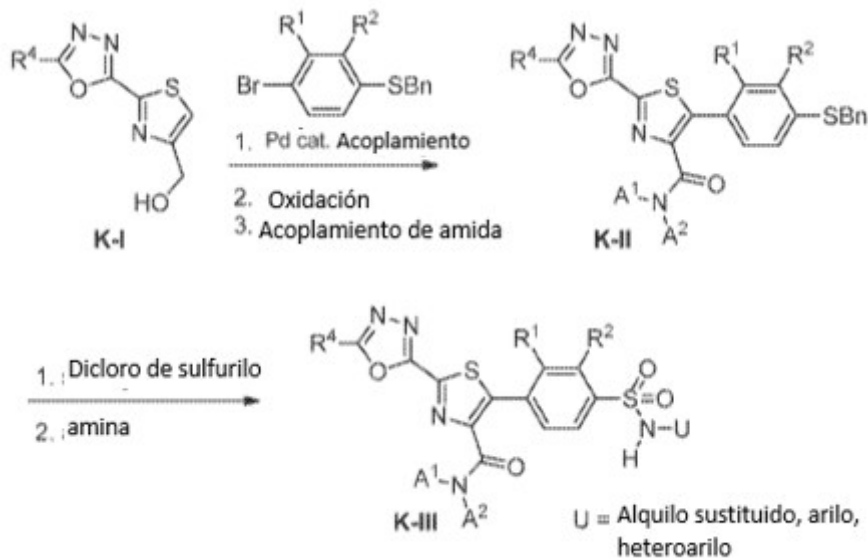
35

Esquema X



[0080] La preparación de sulfonamidas de la estructura **K-III** se describe en el Esquema XI. El **K-I** intermedio se transforma en **K-II** mediante una secuencia de reacciones de acoplamiento catalizado por paladio, oxidación y amida. **K-II** se convierte en un derivado de cloruro de sulfonilo con dicloruro de sulfurilo que se acopla con una amina para proporcionar compuestos de la estructura **K-III**.

Esquema XI



EJEMPLOS

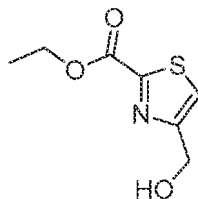
[0081] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos que son expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

5 **Intermedio 1: Paso a**

Etilo 4-(hidroximetilo)tiazol-2-carboxilato

[0082]

10



15

20

25

[0083] Una mezcla de 1-bromo-3-hidroxiopropano-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 sequedad a 50°C para producir un sólido amarillo seco. El producto bruto se disolvió en saturada de Na₂CO₃ (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 6). La capa acuosa se acidificó a pH = 2 con HCl acuoso concentrado, dando como resultado la formación de un precipitado. Esta suspensión se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un rojo marrón sólido.

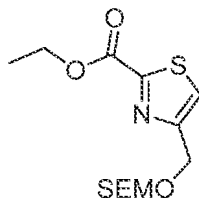
30

Intermedio 1: Paso B

Etilo 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxilato

[0084]

35



40

45

[0085] A una solución de 4-(hidroximetilo)tiazol-2-carboxilato de etilo (375 mg, 2,0 mmol, Intermedio 1, Paso A) en DCM (20 mL) se le añadió DIPEA (516 mg, 4,00 mmol) a 0°C. Se añadió SEMCl (670 mg, 4,0 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre NaanhidroO₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20: 1) para obtener el compuesto del título.

50

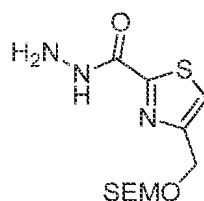
Intermedio 1: Paso C

4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida

55

[0086]

60



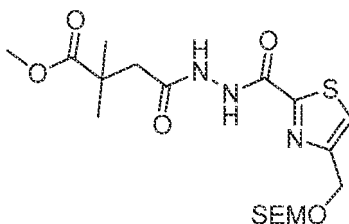
65

[0087] Etilo 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxilato (3,17 g, 10,0 mmol, Intermedio 1, paso b) y monohidrato de hidrazina (2 ml, 64 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

5

Intermedio 1: Paso d

Metilo 2,2-dimetil4-oxo-4-(2-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinil)butanoato

10 **[0088]**

15

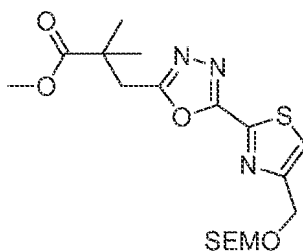
20

[0089] Una solución de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida (2,7 g, 8,9 mmol, Intermedio 1, paso c), 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico (1,76 g, 11,0 mmol), HATU (4,2 g, 11 mmol) y TEA (1,82 g, 18,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

25

30 **Intermedio 1: Paso e**

Metilo 2,2-dimetilo-3-(5-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propanoato

35 **[0090]**

40

45

[0091] Una mezcla de metilo 2,2-dimetilo-4-oxo-4-(2-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinil)butanoato (1,6 g, 3,6 mmol, Intermedio 1, paso d), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,4 g, 7,2 mmol), y TEA (720 mg, 7,2 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1:5) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

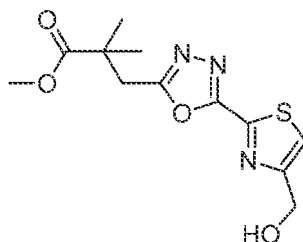
50

55 **Intermedio 1: paso f**

Metilo 3-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

60 **[0092]**

65

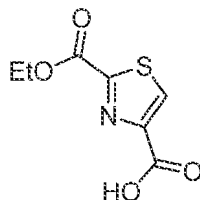


[0093] Una mezcla de metilo 2,2-dimetilo-3-(5-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propanoato (1,38 g, 3,24 mmol, Intermedio 1, paso e) en HCl/dioxano (4 M, 40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 2: Paso a

2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0094]

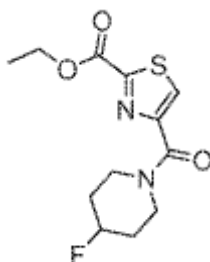


[0095] Una mezcla de acetato de 2-amino-2-tioacetato (60,0 g, 428 mmol) y 3-bromo-2-ácido oxopropanoico (147 g, 856 mmol) en dioxano (229 ml) se agitó a 50°C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 450 ml de agua y se agitó durante 2 h. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 60°C durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Intermedio 2: Paso B

Etilo 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato

[0096]



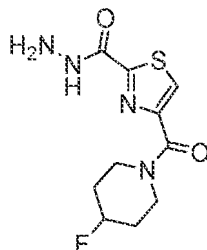
[0097] A una solución de 2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico (5,0 g, 36 mmol, El Intermedio 2, Paso A) en DMF (100 ml) se añadió HATU (20,3 g, 53,4 mmol) y DIPEA (18,4 g, 140 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego, se añadió 4-fluoropiperidina (3,7 g, 35,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h adicionales, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y se purificaron por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 2: paso c

4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbohidrazida**[0098]**

5

10



15

[0099] A una solución de etilo 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato (5,88 g, 20,5 mmol, Intermediario 2, paso b) en EtOH (53 ml) se añadió N_2H_4 (11,8 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

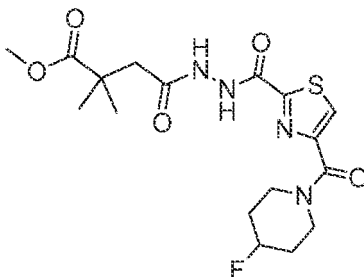
20

Intermedio 2: paso d**Metilo 4-(2-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato****[0100]**

30

35

40



45

[0101] A una solución de 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico (2,6 g, 16 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (5,7 g, 44 mmol) y HATU (6,7 g, 18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió 4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbohidrazida (4,0 g, 14,7 mmol, Intermedio 2, paso c). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

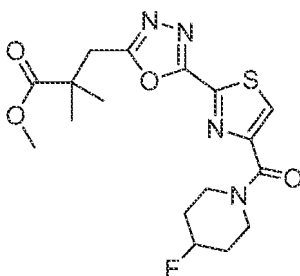
50

Intermedio 2: paso e**Metilo 3-(5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato.****[0102]**

55

60

65



[0103] a una solución de metilo 4-(2-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato (1,7 g, 4,1 mmol, Intermedio 2, paso d) en DCM anhidro (170 ml) se añadió piridina (1,02 ml, 12,7 mmol). La reacción se enfrió a $-10^\circ C$ y TF_2O (5,1 ml, 30 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a

temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y la capa orgánica se lavó con saturado NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante prep-TLC (PE/EtOAc = 1/5) para dar el compuesto del título como un aceite blanquecino.

5 **Intermedio 3: paso a**

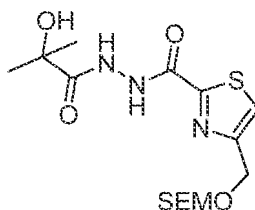
***N'*-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida**

[0104]

10

15

20



25

[0105] Una solución de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida (1,41 g, 4,65 mmol, Intermedio 1, paso c), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (729 g, 7,00 mmol), HATU (2,66 g, 7,00 mmol), TEA (1,0 ml, 7,2 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

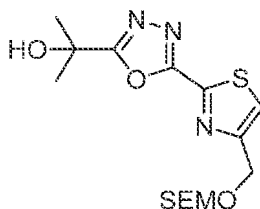
30 **Intermedio 3: Paso b**

2-(5-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol

[0106]

35

40



45

[0107] Una solución de *N'*-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida (759 mg, 1,95 mmol, Intermedio 3, paso a), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,90 g, 10,0 mmol), TEA (2 ml) y DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

50

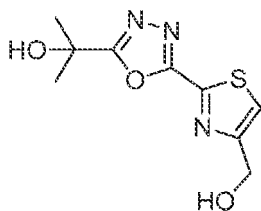
Intermedio 3: Paso C

55 **2-(5-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol**

[0108]

60

65

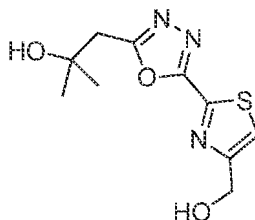


[0109] 2-(5-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (434 mg, 1,17 mmol, Intermedio 3, la paso b) se trató con HCl/dioxano (11 ml, 4 M) durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₃/MeOH (7 ml, 7 M) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título.

Intermedio 3/1

1-(5-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2-metilpropano-2-ol

[0110]

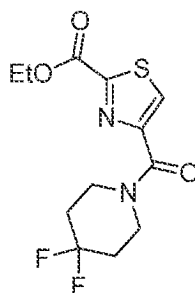


[0111] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 3, paso c, usando en el paso un 3-hidroxi-3-ácido metilbutanoico en lugar de 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico.

Intermedio 4: Paso a

Etilo 4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato

[0112]

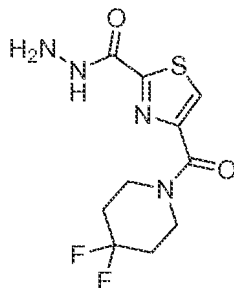


[0113] 4,4 Se añadió clorhidrato de difluoropiperidina (30,9 g, 192 mmol) a una mezcla de 2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico (38,7 g, 192 mmol, Intermedio 2, Paso A) en 2-metil tetrahydrofurano (484 ml). Luego, se añadió 2,4,6-tripropilo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinanO₂, 4,6-trióxido (174 ml, 292 mmol) seguido de la adición de DIPEA (66,7 ml, 387,4 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente. Después de 1,5 h de agitación, la mezcla se vertió en 300 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo parduzco.

Intermedio 4: Paso b

4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbohidrazida

[0114]

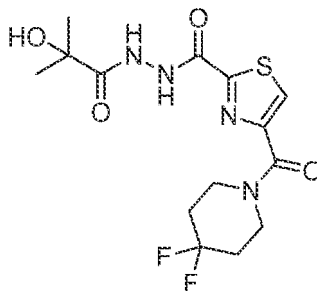


[0115] Se añadió hidrazina anhidra (11,4 mL, 364 mmol) a una suspensión de 4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato (55,3 g, 182 mmol, Intermedio 4, paso a) en EtOH (360 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró parcialmente y los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con pequeñas cantidades de EtOH frío y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Intermedio 4: Paso c

4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-N'-(2-hidroxi-2-metilpropanoyl)tiazol-2-carbohidrazida

[0116]

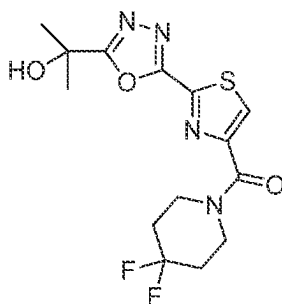


[0117] Se añadió carbonilo diimidazol (5,5 g, 34 mmol) a una solución de 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico (3,7 g, 35 mmol) en THF (86 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Luego, se añadió 4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carbohidrazida (4,99 g, 17,2 mmol, Intermedio 4, paso b) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 4M HCl en dioxano (18 ml, 72 mmol) durante 10 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a 60°C durante 1 h. La mezcla caliente se filtró y se lavó con THF caliente (60 ml). El filtrado se concentró y se añadió tolueno (40 ml) al matraz y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 4: paso d

(4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona

[0118]



5

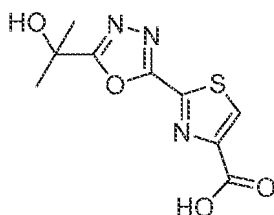
10

15 **[0119]** *p*-Tolueno cloruro de sulfonilo se añadió (10,7 g, 56,1 mmol) a una suspensión de 4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-*N'*-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)tiazol-2-carbohidrazida (20,2 g, 53,6 mmol, Intermedio 4, paso c) en DCM (130 ml) a 0°C, seguido de TEA (16 ml, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,07 g, 5,61 mmol) seguido de TEA (1,6 ml, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con 1 M HCl acuoso (x 2), solución NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera, se secó sobre anhidro MgSO₄, se filtró y se concentró. Después de la adición de éter dietílico, la mezcla cruda se sonicó durante 15 minutos y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

25 **Intermedio 4/1: Paso a**

2-(5-(2-Hidroxipropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

30 **[0120]**



35

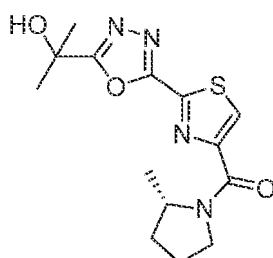
40

45 **[0121]** A una solución de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (8,30 g, 34,4 mmol, Intermedio 3, paso c) en acetonitrilo/H₂O (160 ml, 5: 1) se añadió TEMPO (5,38 g, 34,4 mmol) y diacetato de yodobenceno (39,6 g, 124 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se basificó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ a pH = 11 y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 6 M a pH = 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

50 **Intermedio 4/1: Paso b**

55 **(S)-(2-(5-(2-Hidroxipropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona**

60 **[0122]**



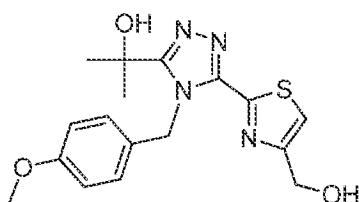
65

[0123] A una solución de 2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (3,40 g, 13,3 mmol, Intermedio 4/1, Paso A) en DMF anhidro (50 ml) se añadió clorhidrato de (S)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 13,4 mmol) y DIEA (5,2 g, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadió HATU (5,10 g, 13,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 5

2-(5-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4 H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol

[0124]

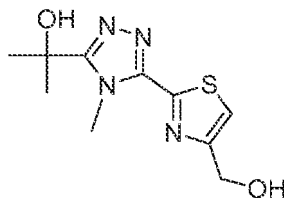


[0125] A una solución de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (420 mg, 1,74 mmol, Intermedio 3, paso c) en tolueno (5 ml) se añadió PMBNH₂ (716 mg, 5,22 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 4: 1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 6

2-(5-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)₄-metilo-4 H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol

[0126]

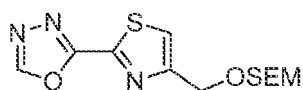


[0127] A una solución de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (420 mg, 1,74 mmol, Intermedio 3, paso c) en CH₃NH₂/MeOH (5 ml, 2 M) se añadió TsOH (135 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 4: 1) para dar el compuesto del título.

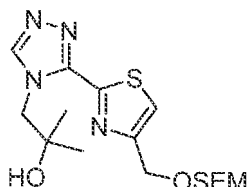
Intermedio 7: Paso a

2-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol

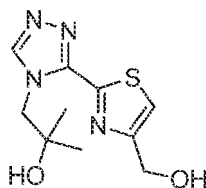
[0128]



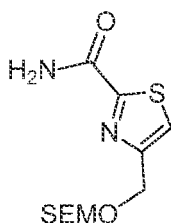
[0129] Una mezcla de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbohidrazida (1,4 g, 4,6 mmol, Intermedio 1, paso c) y trietilortoformiato (6 ml, 36 mmol) se agitó vigorosamente a 120°C durante la noche. El exceso de trietilortoformiato se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por FCC sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc = 70:30) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 7: Paso b**2-Metilo-1-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-4 H-1,2,4-triazol-4-ilo)propano-2-ol****[0130]**

[0131] A una solución de 2-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol (500 mg, 1,6 mmol, Intermedio 7, Paso A) en tolueno (5 ml) se añadió 1-amino-2-metilpropano-2-ol (284 mg, 3,19 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 7: paso c**1-(3-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4 H-1,2,4-triazol-4-ilo)-2-metilpropano-2-ol****[0132]**

[0133] Una solución de 2-metilo-1-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-4H-1,2,4-triazol-4-ilo)propano-2-ol (400 mg, 1,04 mmol, Intermedio 7, paso b) en HCl/dioxano (5 ml, 4 M) fue agitado durante 1 h. La solución se inactivó con NH₃/MeOH (7 ml, 7 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título.

Intermedio 8: Paso a**4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxamida****[0134]**

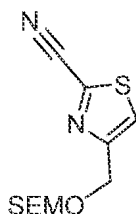
[0135] Una solución de etilo 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxilato (3,17 g, 10,0 mmol, Intermedio 1, paso b) en amoniaco (7 N en MeOH, 50 mL) se agitó a 60°C durante 12 h y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 8: Paso b

4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbonitrilo**[0136]**

5

10



15 **[0137]** A una solución de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxamida (2,88 g, 10,0 mmol, Intermedio 8, Paso A) en DCM (100 mL) se añadió piridina (1,46 g, 18,5 mmol) a 0°C y luego se agregó TFAA (4,19 g, 20 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura, se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título.

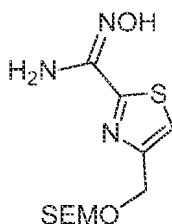
20

Intermedio 8: paso c**N'-Hidroxi-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboximidamida****[0138]**

30

35

40



45 **[0139]** Una suspensión de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbonitrilo (986 mg, 3,65 mmol, Intermediario 8, paso b), NH₂OH·HCl (504 mg, 7,25 mmol), Na₂CO₃ (2,32 g, 21,9 mmol) en EtOH-H₂O (20 ml, 5: 1) se calentó a reflujo durante 3 h, se concentró a sequedad, se redisolvió en H₂O, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el producto compuesto.

Intermedio 8: Paso d

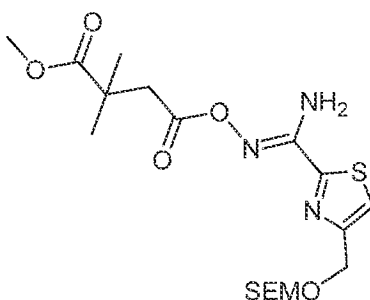
50 **Metilo 4-(((amino(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)metileno)amino)oxi)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato**

[0140]

55

60

65



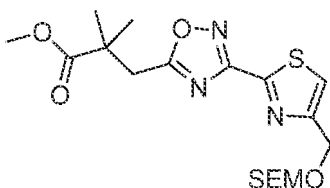
[0141] Una mezcla de N'-hidroxi-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboximidamida (1,0 g, 3,3 mmol, Intermedio 8, la paso c), 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico (528 mg, 3,30 mmol), HATU (1,25 g, 3,29 mmol),

DIPEA (1,65 ml, 9,47 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente. durante 2 h, se vertió en H₂O (120 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

5

Intermedio 8: paso e**Metilo 2,2-dimetilo-3-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato**

10 [0142]



15

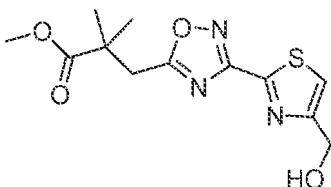
20

[0143] Una solución de metilo 4-(((amino(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)metileno)amino)oxi)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato (1,0 g, 2,2 mmol, Intermedio 8, paso d) en DMF (10 ml) se agitó a 120°C durante 12 h, se vertió en H₂O (120 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

25

Intermedio 8: Paso f**Metilo 3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato**

30 [0144]



35

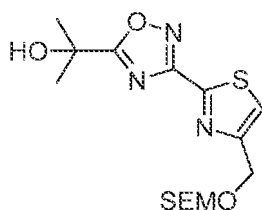
40

[0145] Metilo 2,2-dimetilo-3-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato (350 mg, 0,82 mmol, Intermediario 8, paso e) se trató con HCl/dioxano (11 ml, 4 M) durante 1 h, se inactivó con NH₃/MeOH (7 ml, 7 M), se vertió en H₂O (20 ml) y extraído con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título.

45

Intermedio 9: Paso a**2-(3-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propano-2-ol**

50 [0146]



55

60

[0147] A una solución de *N*'-hidroxi-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboximidamida (360 mg, 1,18 mmol, Intermediario 8, la paso c) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (450 mg, 1,18 mmol), DIEA (456 mg, 3,54 mmol)

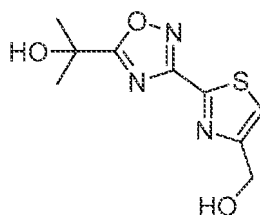
65

y 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico (122 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. a R^t. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 9: Paso b

2-(3-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propano-2-ol

[0148]

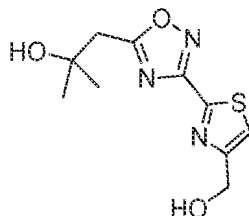


[0149] El compuesto del título fue preparado como se describe para la síntesis del Intermedio 3, usando en el paso C₂-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propano-2-ol (Intermedio 9, paso a) en lugar de 2-(5-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol.

Intermedio 9/1

1-(3-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2-metilpropano-2-ol

[0150]

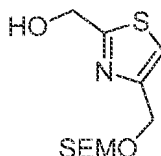


[0151] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 9, usando en el paso un 3-hidroxi-3-ácido metilbutanoico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico.

Intermedio 10: Paso a

(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)metanol

[0152]

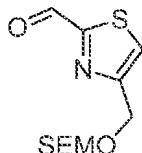


[0153] A una solución de etilo 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carboxilato (1,9 g, 6,0 mmol, Intermedio 1, paso b) en MeOH (10 ml) se añadió lentamente tetrahidrobórato de sodio (456 mg, 12,0 mmol) a 0°C y la mezcla se mezcló agitado a 0°C durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

Intermedio 10: Paso b 4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbaldehído

[0154]

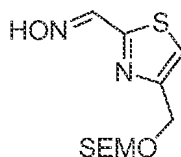


[0155] Una solución de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)metanol (1,1 g, 4,1 mmol, Intermedio 10, paso a), IBX (2,27 g, 8,12 mmol) y acetona (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

Intermedio 10: Paso C

4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbaldehído oxima

[0156]

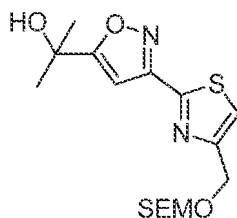


[0157] Una suspensión de 4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbaldehído (955 mg, 3,49 mmol, Intermedio 10, paso b), NH₂OH·HCl (483 mg, 6,97 mmol), Na₂CO₃ (742 mg, 7,00 mmol) en etanol-agua (20 ml, 5: 1) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se trató con agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 10: Paso d

2-(3-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)propano-2-ol

[0158]

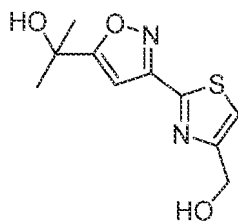


[0159] 4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-carbaldehído oxima (1,1 g, 3,8 mmol, Intermedio 10, paso c) y 2-metilbut-3-in-2-ol (317 mg, 3,8 mmol) se mezclaron en DCM (5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota a la solución una solución de hipoclorito de sodio (5% de cloro, 15 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se añadió DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua, HCl acuoso 1 M, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre anhidro MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 8: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 10: paso e

2-(3-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)propano-2-ol**[0160]**

5



10

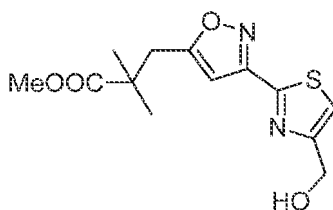
15 **[0161]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de **Intermedio 3** usando en el paso C 3-(3-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)propano-2-ol (Intermedio 10, paso d) en lugar de 2-(5-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol.

Intermedio 10/1

20

3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato de metilo**[0162]**

25



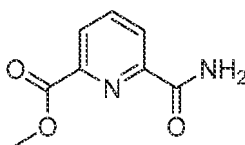
30

35

[0163] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 10, usando en el Paso d metilo 2,2-dimetilpent-4-inoato en lugar de 2-metilbut-3-in-2-ol.

Intermedio 11: Paso a**Metilo 6-carbamoiopicolinato****[0164]**

45



50

55 **[0165]** A una solución de 6-(metoxicarbonilo)ácido picolínico (225 mg, 1,24 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 1-cloro *N,N*,2-trimetilpropenilamina (247 mg, 1,86 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se lentamente a una solución agitada de NH₃ en MeOH (7 M, 0,5 ml, 3,5 mmol) a 0°C, y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

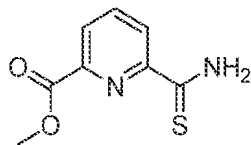
60

Intermedio 11: Paso b**Metilo 6-carbamotioipicolinato**

65

[0166]

5



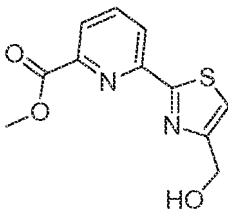
10 **[0167]** A una solución de metilo 6-carbamoylpicolinato (148 mg, 0,822 mmol, Intermedio 11, Paso A) en THF (5 ml) se añadió P_2S_5 (273 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermedio 11: paso c

15 **Metilo 6-(4-(hidroximetil)tiazol-2-ilo)picolinato**

[0168]

20



25

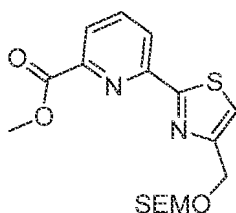
30 **[0169]** Una solución de metilo 6-carbamoylpicolinato (141 mg, 0,719 mmol, Intermedio 11, paso b), 1-bromo-3-hidroxiopropano-2-ona (142 mg, 0,94 mmol) y EtOH (8 mL) se agitó a 75°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

35 **Intermedio 11: paso d**

Metilo 6-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)picolinato

[0170]

40



45

50

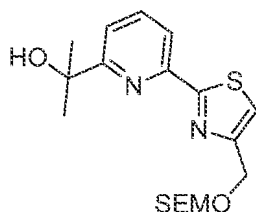
55 **[0171]** A una solución de metilo 6-(4-(hidroximetil) se añadió picolinato de tiazol-2-ilo) (144 mg, 0,575 mmol, Intermedio 11, paso c), DIPEA (147 mg, 1,14 mmol) y DCM (5 mL) SEMC1 (189 mg, 1,14 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 8: 1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 11: Paso e

60 **2-(6-(4-(((2-(Trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol**

[0172]

65

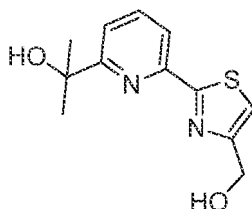


[0173] A una solución de metilo 6-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)picolinato (153 mg, 0,402 mmol, Intermedio 11, paso d) en THF anhidro (5 ml) se añadió MeMgBr (2,5 M en éter dietílico, 0,3 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 11: Paso f

2-(6-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol

[0174]

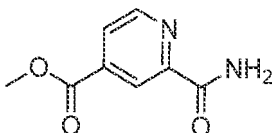


[0175] A una solución de 2-(6-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol (128 mg, 0,336 mmol, Intermedio 11, paso e) y 1,4-dioxano (4 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1 ml, 4 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 11/1: Paso a

Metilo 2-carbamoilisonicotinato

[0176]



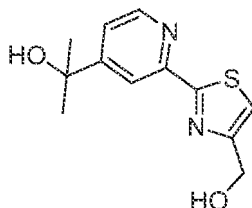
[0177] A una solución de isonicotinato de metilo (918 mg, 6,70 mmol) en formamida (20 ml) se añadió sulfato ferroso heptahidrato (2,78 g, 10,1 mmol) y H₂SO₄ (985 mg, 10,1 mmol) bajo enfriamiento para mantener la temperatura entre 8-10°C. Se añadió peróxido de hidrógeno (solución al 30%, 1,14 ml, 13,6 mmol) durante un período de 25 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en una solución de dihidrato de citrato de sodio (4,01 g, 14,0 mmol) en agua (30 ml), el pH se ajustó a pH > 8 con NaHCO₃ y se filtró. El residuo y el filtrado se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se lavaron con PE/Et₂O (30: 1) dos veces para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 11/1: Paso b

2-(2-(4-(Hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-4-ilo)propano-2-ol

[0178]

5



10

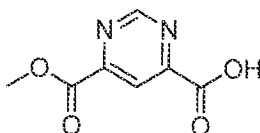
[0179] El compuesto del título se preparó como se describe para el síntesis del Intermedio 11 usando en el paso b metilo 2-carbamóiloisonicotinato (Intermedio 11/1, paso a) en lugar de 6-carbamóilopicolinato de metilo.

15 **Intermedio 11/2: Paso a**

6-(Metoxicarbonilo)pirimidina-4-ácido carboxílico

20 [0180]

25



30

[0181] A una solución de dimetilo pirimidina-4, Se añadió NaOH (63 mg, 1,6 mmol) a 6-dicarboxilato (300 mg, 1,56 mmol) en MeOH (10 ml) y DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a pH <2 con HCl acuoso 2 M. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el título compuesto como un sólido blanco.

35

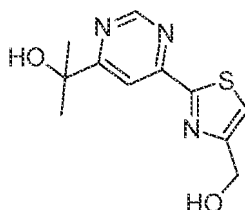
Intermedio 11/2: Paso b

40

2-(6-(4-(hidroximetilo)thiazol-2-ilo)pirimidina-4-ilo)propano-2-ol

45 [0182]

50



55

[0183] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 11, usando en el paso a 6-(metoxicarbonilo)pirimidina-4-ácido carboxílico (Intermedio 11/2, paso a) en lugar de 6-(metoxicarbonilo)ácido picolínico.

60

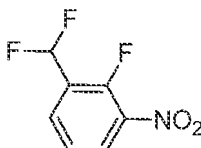
Intermedio 12/1: Paso a

65

1-(Difluorometilo)-2-fluoro-3-nitrobenzene

[0184]

70



[0185] Una solución de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (564 mg, 3,34 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a -78°C . Se añadió gota a gota DAST (645 mg, 4,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

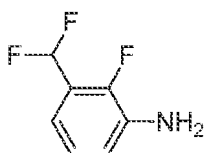
Alternativamente, el Intermedio 12/1, Paso A, se preparó por la siguiente ruta:

[0186] Se añadió 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído (1,0 g, 5,92 mmol) y DCM anhidro (10 ml) a un matraz y el matraz se enfrió a -78°C . Luego se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (1,14 g, 7,07 mmol) mientras la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -65°C . Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a $15-20^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua con hielo (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 6 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 12/1: Paso b

3-(Difluorometilo)-2-fluoroanilina

[0187]



[0188] 1-(Difluorometilo)-2-fluoro-3-Nitrobenceno (387 mg, 2,03 mmol, Intermedio 12/1, Paso A) en metanol (20 ml) se añadió a un matraz y se añadió Pd/C (10%, 80 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso directamente.

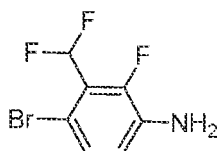
Alternativamente Intermedio 12/1, Paso b se preparó mediante la siguiente ruta:

[0189] 1-(Difluorometilo)-2-fluoro-3-nitrobenceno (1g, 5,92 mmol, Intermedio 12/1, Paso A) y MeOH anhidro (10 ml) se añadieron a una botella de reacción a alta presión. El recipiente de reacción se trató con 10% en peso de Pd/C (200 mg) en una porción bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a $10-20^{\circ}\text{C}$ bajo 30 psi de H_2 durante 4 días. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH (3 x 7,2 ml). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón.

Intermedio 12/1: paso c

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

[0190]



[0191] Una solución de 3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina (319 mg, 1,98 mmol, Intermedio 12/1, la paso b) en DMF (10 ml) se enfrió a 0°C . Se añadió NBS (480 mg, 2,38 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

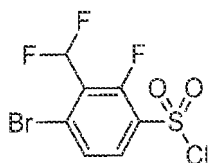
Alternativamente Intermedio 12/1, paso c se preparó mediante la siguiente ruta:

[0192] 3-(Difluorometilo)-2-fluoroanilina (5 g, 31,0 mmol, Intermediario 12/1, paso b) y DMF anhidro (50 ml) se añadieron a un matraz. El recipiente de reacción se enfrió a -5°C y se trató con *N*-bromosuccinimida (5,8 g, 32,6 mmol) en porciones en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se vertió luego en agua con hielo, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (1/100-1/5 EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 12/1: Paso d

4-Bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorobenceno-1-sulfonyl cloruro

[0193]



[0194] A suspensión de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina (331 mg, 1,38 mmol, Intermedio 12/1, paso c) en HCl/HOAc (10/5, 15 ml), NaNO_2 (143 mg, 2,07 mmol) disuelto en H_2O (5 ml) se añadió gota a gota a -10°C . La mezcla se agitó a -10°C durante 1 h y luego se vertió en un complejo de HOAc y SO_2 (saturado) a 0°C , se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se vertió en agua con hielo, y el precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

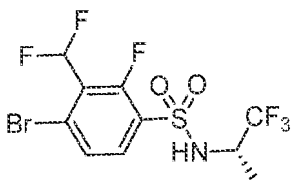
Alternativamente, el Intermedio 12/1, paso d, se preparó por la siguiente ruta:

[0195] 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina (1,0 g, 4,17 mmol, Intermedio 12/1 paso c) y ácido acético (7,5 ml) se añadieron a un matraz. El recipiente de reacción se trató con HCl concentrado (5 ml, 60 mmol) en porciones a $10-15^{\circ}\text{C}$ y se enfrió a -5°C . Una solución de NaNO_2 se añadió (0,345 g, 5 mmol) en agua (7,5 ml) gota a gota a la reacción recipiente a $-5-0^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $-5-0^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla preenfriada de solución saturada de SO_2 en ácido acético (~ 16 ml) y $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,76 g, 5 mmol) en agua (~ 3 ml) a $-5-0^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se calentó lentamente a $0-15^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 ml). El precipitado se filtró, el filtrado se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y el precipitado se disolvió con DCM (37,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 a $\text{pH} = 7 \sim 8$, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/DCM = 10/1-5/1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 12/1: paso e

(S)-4-Bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0196]



[0197] Una solución de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorobenceno-1-cloruro de sulfonyl (246 mg, 0,761 mmol, Intermedio 12/1, paso d), (*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (106 mg, 0,835 mmol) y DMAP (0,1 g, 0,8 mmol) en piridina (20 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se concentró, H_2O (20 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Alternativamente, el Intermedio 12/1, paso e, se preparó por la siguiente ruta:

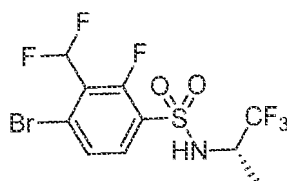
[0198] (*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (0,19 g, 1,5 mmol) y piridina (1,5 ml) se añadieron a una matraz. El recipiente

de reacción se enfrió a -5°C y se trató con cloruro de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,5 g, 1,5 mmol, Intermedio 12/1, paso d) en una porción bajo N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -5°C, y luego se agitó a aproximadamente 10°C durante 20 horas. Se añadió HCl acuoso 1 M (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar el compuesto del título.

Intermedio 12/2

(S)-4-Bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0199]

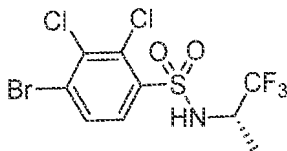


[0200] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/1 usando en el Paso e (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

Intermedio 12/3

(S)-4-Bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0201]

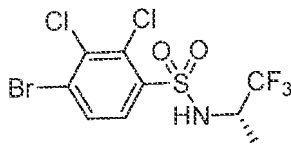


[0202] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 12/2, utilizando en el Intermedio 12/1, paso d 4-bromo-2,3-dicloroanilina en lugar de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina.

Intermedio 12/4

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

[0203]



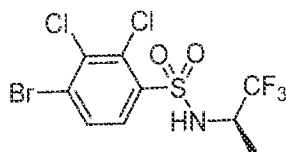
[0204] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 12/3, usando en Intermedio 12/1, paso e (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

Intermedio 12/5

(R)-4-Bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0205]

5



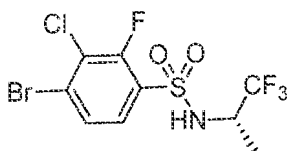
10 **[0206]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/3, usando en el Intermedio 12/1, paso e(R)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

Intermedio 12/6

15 **(S)-4-Bromo-3-cloro-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

[0207]

20



25

[0208] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/1, utilizando en el paso d 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina y en el paso e (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

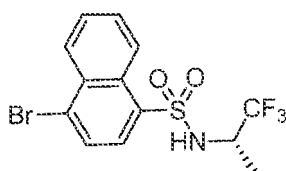
30

Intermedio 12/7

(S)-4-Bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida

35 **[0209]**

40



45

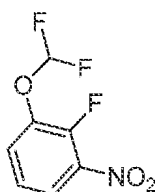
[0210] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 12/1, usando en el paso e 4-Cloruro de bromonaftaleno-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorobenceno-1-sulfonilo y (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

50 **Intermedio 12/8: Paso a**

1-(Difluorometoxi)-2-fluoro-3-nitrobenzene

55 **[0211]**

60



65

[0212] Una mezcla de 2-fluoro-3-nitrofenol (4,7 g, 30 mmol), 2-cloro-2 de sodio, 2-difluoroacetato (6,8 g, 45 mmol) y

K₂CO₃ (8,3 g, 60 mmol) en DMF seca (50 ml) se agitó a 110°C durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (50 ml 3 3) Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 25: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 **Intermedio 12/8: Paso B**

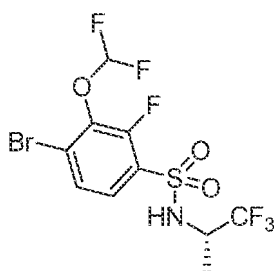
(S)-4-Bromo-3-(difluorometoxi)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0213]

10

15

20



[0214] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/1, usando en el paso b 1-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-nitrobenceno (Intermedio 12/8, paso a) en lugar de 1-(difluorometilo)-2-fluoro-3-nitrobenceno y en el paso e (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1, 1,1-trifluorobutan-2-amina.

25

Intermedio 12/9

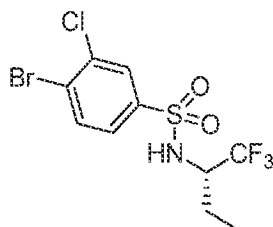
(S)-4-Bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0215]

30

35

40



[0216] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 12/1, utilizando en el Paso e cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorobenceno-1-sulfonilo.

45

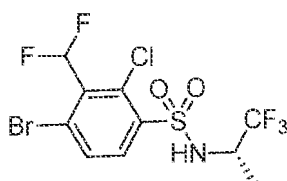
Intermedio 12/10

(S)-4-Bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0217]

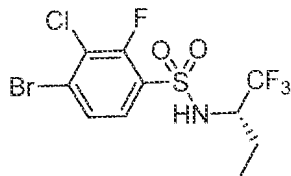
55

60

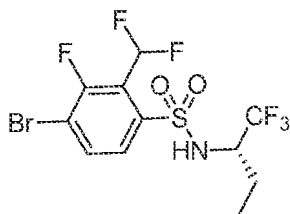


[0218] El compuesto del título se preparó como descrito para la síntesis del Intermedio 12/1, usando en el paso un 2-cloro-3-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído y usando en el paso e (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina.

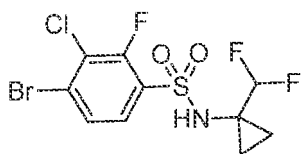
65

Intermedio 12/11**(S)-4-Bromo-3-cloro-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida****[0219]**

[0220] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/6, usando (S)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina en lugar de (S)-1, 1,1-trifluoropropano-2-amina.

Intermedio 12/12**(S)-4-Bromo-2-(difluorometilo)-3-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida****[0221]**

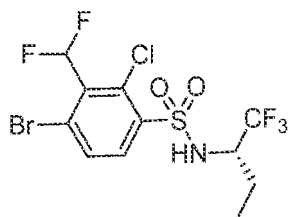
[0222] El compuesto del título se preparó como descrito para la síntesis del Intermedio 12/1, utilizando en el paso un 2-fluoro-6-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído.

Intermedio 12/13**4-Bromo-3-cloro-N-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-2-fluorobenzenosulfonamida****[0223]**

[0224] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/6, usando 1-(difluorometilo)ciclopropanamina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

Intermedio 12/14**(S)-4-Bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-N'(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida****[0225]**

5



10

[0226] El compuesto del título se preparó como descrito para la síntesis del Intermedio 12/1, utilizando en el paso un 2-cloro-3-nitrobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-3-nitrobenzaldehído.

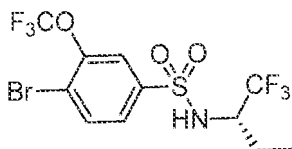
Intermedio 12/15

15

(S)-4-Bromo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

[0227]

20



25

[0228] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermediario 12/1, pasos c a e, utilizando en el paso c 3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-(difluorometilo)-2-fluoroanilina.

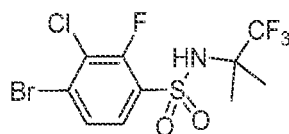
30

Intermedio 12/16

4-Bromo-3-cloro-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0229]

35



40

[0230] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 12/6, usando 1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-amina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

45

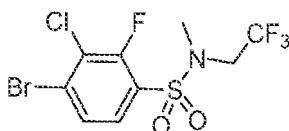
Intermedio 12/17

4-Bromo-3-cloro-2-fluoro-N-metilo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)bencenosulfonamida

50

[0231]

55



60

[0232] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de Intermedio 12/6, usando 2,2,2-trifluoro N-metiletanamina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

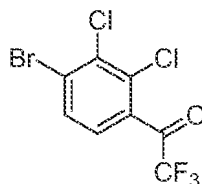
Intermedio 13: Paso a

65

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

[0233]

5



10

[0234] A una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (3,52 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se 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 min. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metiloacetamida (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 solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Síntesis alternativa del Intermedio 13: paso a

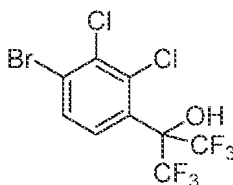
[0235] A un matraz se le añadió 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (30,0 g, 85,3 mmol) y THF (240 ml). Esta mezcla se enfrió a -85-78°C, y se añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (78,7 ml, 1,3 M en THF, 102 mmol). Luego se añadió una porción de 2,2,2-trifluoro *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (20,1 g, 128 mmol). La mezcla se calentó a 20-25°C y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (120 ml), se diluyó con EtOAc (150 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (90 ml) y 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 como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Intermedio 13: Paso b

2-(4-Bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0236]

40



45

[0237] A una solución de 1-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-2,2,2-trifluoroetanona (1,99 g, 6,18 mmol, Intermedio 13, paso a) y TMSCF₃ (4,38 g, 30,9 mmol) en THF anhidro (30 mL) se añadió a 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 las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Síntesis alternativa del Intermedio 13: paso b

[0238] A un matraz se le añadió 1-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-2,2,2-trifluoroetanona (10,0 g, 31,1 mmol), THF (10 mL) y TMSCF₃ (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 interrumpió con HCl acuoso 1 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) 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 como un líquido marrón.

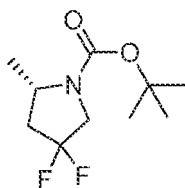
Intermedio 14: Paso a

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

65

[0239]

5



10

[0240] Bajo un atmósfera de nitrógeno, se añadió DAST (0,60 ml, 4,4 mmol) a una solución de (*S*)-*tert*-butilo 2-metilo-4-oxopiperidina-1-carboxilato (420 mg, 2,10 mmol) en DCM (5,0 ml) bajo hielo enfriamiento y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a *ta* y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 70/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

15

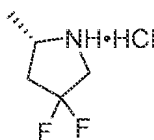
Intermedio 14: Paso B

20

(*S*)-4,4-difluoro-2-clorhidrato de metilpirrolidina

[0241]

25



30

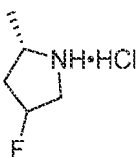
[0242] A una solución de (*S*)-*tert*-butilo 4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (250 mg, 1,13 mmol, Intermedio 14, Paso A) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido rojo.

35

Intermedio 14/1 (*2S*)-4-fluoro-2-clorhidrato de metilpirrolidina

[0243]

40



45

[0244] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Intermedio 14, usando en el Paso a (*2S*)-*tert*-butilo 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato en lugar de (*S*)-*tert*-butilo 2-metilo-4-oxopiperidina-1-carboxilato.

50

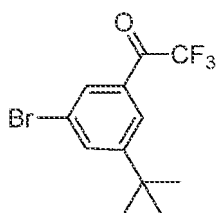
Intermedio 15: Paso a

55

1-(3-Bromo-5-(*tert*-butilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol

[0245]

60



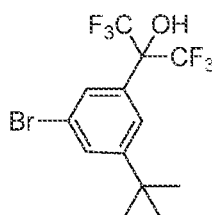
65

[0246] A una solución de 1,3-dibromo-5-(*terc*-butilo)benzeno (5,84 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en THF, 10 ml, 25 mmol) a -78°C bajo nitrógeno, y la solución resultante se agitó durante 40 min. Entonces 2,2,2-trifluoro-*N*-metoxi-*N*-metilo-acetamida (3,93 g, 25,0 mmol) se añadió lentamente a esta temperatura, y la solución se calentó a ta y se agitó durante la noche, se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE) seguido de prep-HPLC para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

10 **Intermedio 15: Paso b**

2-(3-Bromo-5-(*terc*-butilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0247]

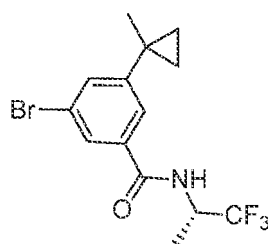


[0248] A una solución de 1-(3-bromo-5-(*terc*-butilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol (3,77 g, 12,2 mmol, Intermedio 15, paso a) y (trifluorometilo)trimetilsilano (2,33 mL, 15,0 mmol) en seco DME (50 ml) se añadió CsF anhidro (60,8 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de (trifluorometilo)trimetilsilano (1,00 ml, 6,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con HCl acuoso 2N, se agitó durante 18 h a ta y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) y luego prep-HPLC para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

35 **Intermedio 16**

(S)-3-Bromo-5-(1-metilciclopropilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzamida

[0249]

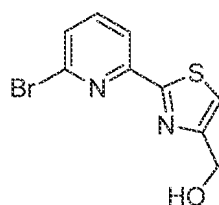


[0250] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo preparativo P33d en WO2013/079223, usando en el paso 5 (S)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina en lugar de *N*, 2-dimetilpropano-2-amina.

55 **Intermedio 17: Paso a**

(2-(6-bromopiridina-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanol

[0251]

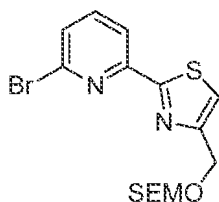


[0252] Una solución de 6-bromopiridina-2-carbotioamida (1,6 g, 7,4 mmoles) y 1-bromo-3-hidroxiopropano-2-ona (1,4 g, 8,8 mmoles) en EtOH (30 ml) se agitó a 75°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermedio 17: Paso b

2-(6-Bromopiridina-2-ilo)-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol

[0253]

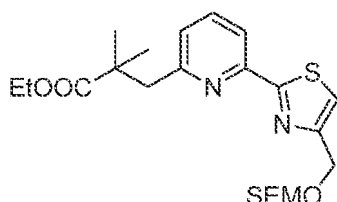


[0254] A una solución de 2-(6-Se añadió bromopiridina-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanol (1,5 g, 5,5 mmol, Intermedio 17, paso a) en DCM (50 ml) DIPEA (1,8 g, 13,8 mmol) y SEMCl (1,4 g, 8,3 mmol) La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20: 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermedio 17: paso c

Etilo 2,2-dimetilo-3-(6-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propanoato

[0255]



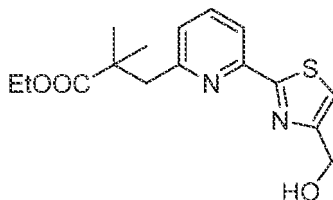
[0256] Una suspensión de una pareja de Zn-Cu (2,6 g, 40 mmol) en tolueno-DMA (11:1, 60 ml) se purgó con Ar durante 15 minutos. Se añadió 3-yodo-2,2-dimetilpropanoato de etilo (1,5 g, 6,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 2 h. 2-(6-bromopiridina-2-ilo)-4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol (2,0 g, 5,0 mmol, Intermedio 17, paso b) y Pd(PPh₃)₄ (187 mg, 0,162 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 15: 1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Intermedio 17: Paso d

Etilo 3-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

[0257]

5



10

15 **[0258]** A una solución de etilo 2,2-dimetilo-3-(6-(4-(((2-(trimetilsililo)etoxi)metoxi)metilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propanoato (1,0 g, 2,2 mmol, Intermedio 17, paso c) en DCM (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 N, 1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaOH acuoso hasta pH neutro. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

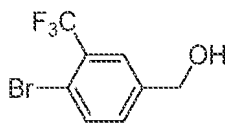
20

Intermedio 18: Paso a**(4-Bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanol**

25

[0259]

30



35 **[0260]** A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometilo)benzoato de metilo (2,0 g, 7,1 mmol) en THF (20 mL) se añadió LiAlH₄ (403 mg, 10,6 mmol) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (0,4 ml), NaOH al 15% (0,4 ml) y agua (1,2 ml) a 0°C. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

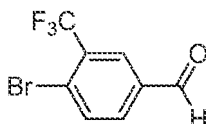
40

Intermedio 18: Paso b**4-Bromo-3-(trifluorometilo)benzaldehído**

45

[0261]

50



55 **[0262]** A una solución de (4-bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanol (1,5 g, crudo, Intermedio 18, paso a) en DCM (10 ml) se añadió Dess-Martin-periodinano (3,7 g, 8,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

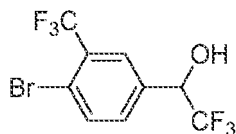
60

Intermedio 18: paso c**1-(4-Bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol**

65

[0263]

5



10

[0264] A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometilo)benzaldehído (1,5 g, crudo, Intermedio 18, paso b) en THF (15 ml) se le añadió TMSCF_3 (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. Se añadió HCl acuoso 1 M (10 ml) y la mezcla 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). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

15

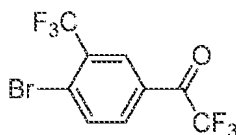
Intermedio 18: paso d

20

1-(4-Bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanona

[0265]

25



30

[0266] A una solución de 1-(4-bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol (900 mg, 2,78 mmol, Intermedio 18, paso c) en DCM (20 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (1,8 g, 4,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 50/1$) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

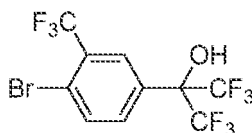
35

Intermedio 18: Paso e

2-(4-Bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0267]

45



50

[0268] A una solución de 1-(4-bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanona (800 mg, 2,49 mmol, Intermedio 18, paso d) en THF (6 ml) se añadieron TMSCF_3 (723 mg, 4,98 mmol) y CsF (38 mg, 0,25 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso 1 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

55

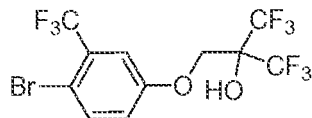
Intermedio 19

2-((4-Bromo-3-(trifluorometilo)fenoxi)metilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0269]

65

5

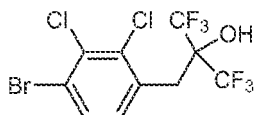


10 **[0270]** A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometilo) fenol (1,0 g, 4,17 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (282 mg, 0,83 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 Se añadió lentamente NaH (200 mg, 8,24 mmol) a °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió 2,2-bis(trifluorometilo)oxirano (750 mg, 4,17 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20: 1) para dar el compuesto del título.

15

Intermedio 20**2-(4-Bromo-2,3-diclorobencilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol**20 **[0271]**

25

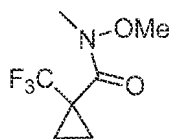


30 **[0272]** A una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (500 mg, 1,42 mmol) en THFseco (6 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi en THF (1,6 M, 0,93 ml, 1,5 mmol). Después de agitar durante 12 minutos, se añadió 2,2 bis(trifluorometilo)oxirano puro (300 mg, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite. Esta mezcla cruda se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en heptanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

35

Intermedio 21: Paso a***N*-Metoxi-*N*-metilo-1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamida**40 **[0273]**

45



50

55 **[0274]** A una mezcla de 1-(trifluorometilo)ácido ciclopropanocarboxílico (1,60 g, 10,4 mmol) y DMF (0,081 ml, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) a 4°C se añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml, 12 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 4°C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta un semisólido. Este material se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió a una mezcla de *N,O*-dimetilhidroxilamina•HCl (1,33 g, 13,6 mmol) y Et₃N (4,7 ml, 34 mmol) en DCM (20 ml) en la sala de temperatura. Después de agitar durante la noche, el sólido blanco precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró, se disolvió en DCM y se lavó con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

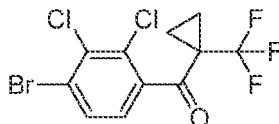
60

Intermedio 21: Paso B**(4-Bromo-2,3-diclorofenilo) (1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metanona**

65

[0275]

5



10

[0276] A una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (1,65 g, 4,70 mmol) y *N*-metoxi-*N*-metilo-1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamida (960 mg, 4,87 mmol, Intermedio 21, paso a) en THF seco (18 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi en THF (1,6 M, 4,0 ml, 6,4 mmol). Después de agitar a -78°C a 0°C durante 2 h, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y purificaron por FCC sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en heptanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

15

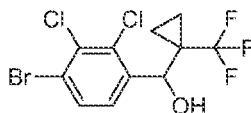
Intermedio 21: paso c

20

(4-bromo-2,3-diclorofenil) (1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metanol

[0277]

25



30

[0278] A una mezcla de (4-bromo-2,3-diclorofenil) (1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metanona (160 mg, 0,440 mmol, Intermedio 21, paso b) en MeOH (2 ml) y THF (1 ml) se añadió NaBH₄ (40 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

35

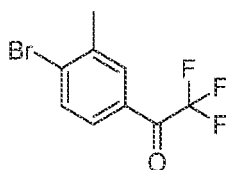
Intermedio 22: Paso a

1-(4-Bromo-3-metilfenilo)-2,2,2-trifluoroetanon

40

[0279]

45



50

[0280] Una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (10 g, 43,7 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a -10°C, luego se añadió TMSCF₃ (31,04 g, 218,3 mmol) seguido de TBAF (34,24 g, 130,97 mmol) en THF (130 ml) gota a gota. Inmediatamente después de la adición, se añadió HCl acuoso 1 M (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con éter de petróleo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

55

60

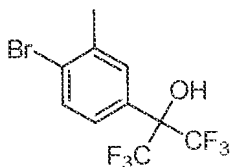
Intermedio 22

65

2-(4-Bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol**[0281]**

5

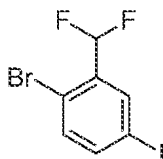
10



15 **[0282]** Una solución de 1-(4-bromo-3-metilfenilo)-2,2,2-trifluoroetanona (5,8 g, 21,72 mmol, Intermedio 22, Paso A) en THF (80 ml) se enfrió a -10°C , luego se añadió TMSCF_3 (15,44 mg, 108,6 mmol) seguido de TBAF (15 ml, 15 mmol, 1 M en THF) gota a gota. Inmediatamente después de la adición, se añadió HCl acuoso 1 M (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con éter de petróleo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 23: Paso a25 **1-Bromo-2-(difluorometilo)4-yodobenceno****[0283]**

30



35

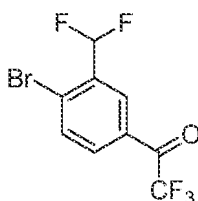
40 **[0284]** Trifluoruro de dietilaminoazufre se añadió (77,8 g, 482 mmol) a una solución de 2-bromo-5-yodobenzaldehído (100 g, 322 mmol) y DCM (1 L) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivar con hielo/agua (1 l) y extraer con DCM (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 50: 1) para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 23: Paso B

45

1-(4-Bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanona**[0285]**

50



55

60 **[0286]** El complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (194 ml, 1,3 M en THF, 252 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-bromo-2-(difluorometilo)-4-yodobenceno (70,0 g, 210 mmol, Intermedio 23, 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 N_2 durante 1 h antes de que se inactivó con solución acuosa saturada de solución NH_4Cl (600 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1 a 4: 1) para proporcionar el compuesto

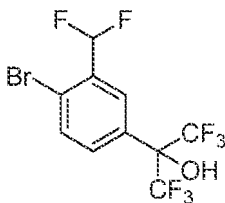
65

del

título.

Intermedio 235 **2-(4-Bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol**

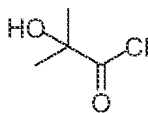
[0287]



[0288] Fluoruro de tetrabutilamonio (470 ml, 1 M en THF, Se añadieron 470 mmol) gota a gota a una solución de 1-(4-bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol (95,0 g, 313 mmol, Intermedio 23, paso b), TMSF₃ (223 g, 1,6 mol), y THF anhidro (100 ml) a -15°C. La mezcla resultante se agitó a -15-10°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h antes de apagarse con HCl acuoso 2N (400 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el producto bruto, que se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 100: 1 a 20: 1) para proporcionar el título compuesto.

Intermedio 24: Paso a**2-hidroxi-2-cloruro de metilpropanoil**

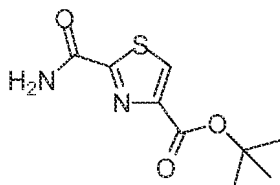
[0289]



[0290] Cloruro de oxalilo (52,0 ml, 614 mmol) se añadió a una solución de 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico (13,0 g, 125 mmol), DMF (0,01 ml) y diclorometano (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrarse a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 24: Paso B**terc-Butilo 2-carbamoiotiazol 4-carboxilato**

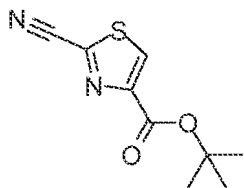
[0291]



[0292] 4-terc-Butilo 2-etilo tiazol-2,4-dicarboxilato (100 g, 389 mmol) y solución saturada de metanol y amoníaco (500 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 1 L. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 24: paso c**terc-Butilo 2-cianotiazol-4-carboxilato**

[0293]



5

10

15

[0294] Se añadió anhídrido trifluoroacético (19,0 ml, 137 mmol) gota a gota a una mezcla a 0°C de *tert*-butilo 2-cianoilthiazole-4-carboxilato de metilo (16 g, 70 mmol, Intermedio 24, paso b), Et₃N (44,0 ml, 316 mmol), y diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h antes de verterla en salmuera (500 ml) y extraer con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

20

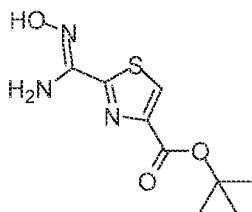
Intermedio 24: paso d

(Z)-*tert*-Butilo 2-(N'-hidroxicarbamimidoil)thiazol-4-carboxilato

[0295]

25

30



35

40

[0296] Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (33,0 g, 475 mmol) a una solución de *tert*-butilo 2-cianotiazol-4-carboxilato (20 g, 95 mmol, Intermedio 24, paso c), carbonato de potasio (65,7 g, 475 mmol), etanol (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de verterla en salmuera (500 ml) y extraer con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermedio 24: paso e

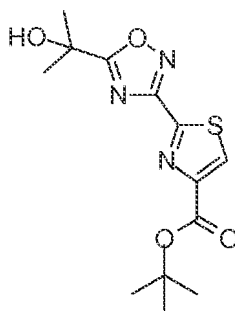
45

tert-Butilo 2-(5-(2-hidroxipropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)thiazol-4-carboxilato

[0297]

50

55



60

65

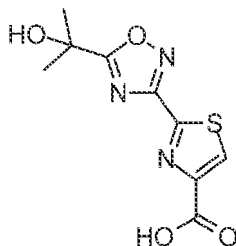
[0298] Se añadió una solución de cloruro de 2-hidroxi-2-metilpropanoilo (18,0 g, 147 mmol, Intermedio 24, Paso A) en 1,4-dioxano (30 ml) a una solución a 0°C de (Z)-*tert*-butilo 2-(N'-hidroxicarbamimidoil)thiazol-4-carboxilato (30,0 g, 123 mmol, Intermedio 24, paso d) en piridina (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 16 horas antes de concentrar a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de

silíce (DCM: metanol = 100: 1 a 50: 1) para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 24: paso f

2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0299]

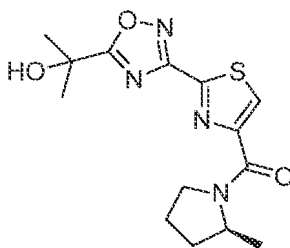


[0300] Ácido trifluoroacético (30 ml) se añadió a una solución de *tert*-butilo 2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-carboxilato (25 g, 38 mmol, Intermedio 24, paso e) en diclorometano (60 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo se trituró con éter de petróleo (100 ml) y acetato de etilo (10 ml) y el sólido se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo (20 ml) antes de secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 24

(S)-(2-(5-(2-Hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0301]

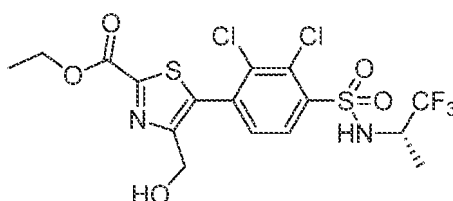


[0302] HATU (22 g, 59 mmol) se añadió a una solución a 0°C de 2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (10 g, 39 mmol, Intermedio 24, paso f), clorhidrato de (*S*)-2-metilpirrolidina (4,8 g, 39 mmol), DIPEA (25,3 g, 196 mmol) y THF (200 ml) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de verterla en HCl acuoso (1 M, 300 ml) y extraer con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (700 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1: Paso a

(S)-etilo 5-(2,3-dicloro4-(*n*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-carboxilato

[0303]

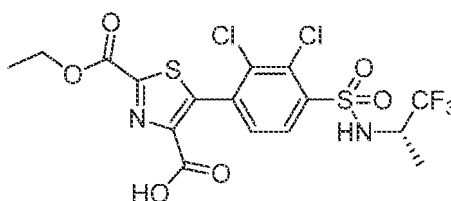


[0304] Una mezcla de 4-(hidroximetilo)tiazol-2-carboxilato de etilo (470 mg, Intermedio 1, paso a), (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (1,0 g, 2,5 mmol, Intermedio 12/3), Pd(OAc)₂ (200 mg, 0,89 mmol), P(Cy)₃-HBF₄ (200 mg, 0,54 mmol), ácido pivalico (200 mg, 2,0 mmol), y Na₂CO₃ (530 mg, 5,0 mmol) en DMA (20 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 1: Paso B

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0305]

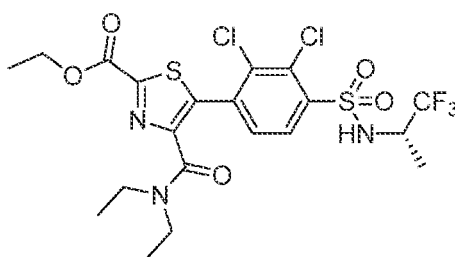


[0306] Una mezcla de (S)-etilo 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-carboxilato de metilo (520 mg, 1,0 mmol, Ejemplo 1, paso a), TEMPO (187 mg, 1,2 mmol), diacetato de yodobenceno (1,3 g, 4,0 mmol) en H₂O (10 ml), y Se agitó acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. H₂ fueron O (50 ml) y EtOAc (30 ml) añadido y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 1: paso c

(S)-etilo 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamoyl)tiazol-2-carboxilato

[0307]

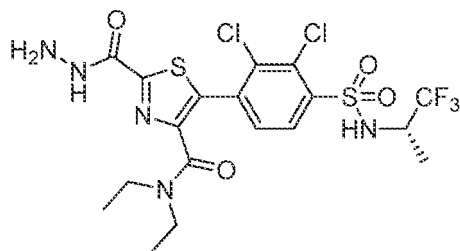


[0308] Una mezcla de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico (520 mg, 1,00 mmol, Ejemplo 1, paso b), dietilamina (370 mg, 5,1 mmol), HATU (570 mg, 1,5 mmol) y TEA (510 mg, 5,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 1: paso d

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(hidrazinacarbonilo)tiazol-4-carboxamida

[0309]

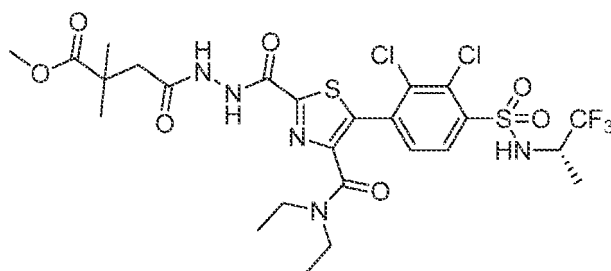


[0310] Una solución de (S)-etilo 5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-carboxilato (370 mg, 0,64 mmol, Ejemplo 1, paso c) y el hidrato de hidrazina (0,3 ml) en etanol (10 ml) se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 1: paso e

(S)-Metilo 4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato

[0311]

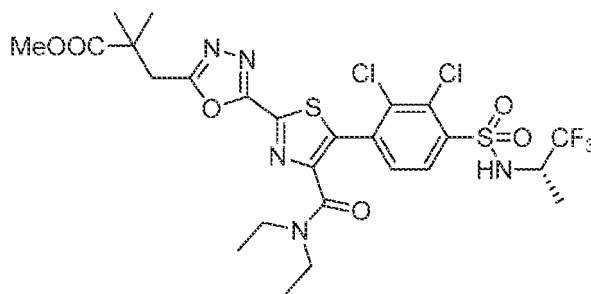


[0312] Una mezcla de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-[N,N]-diethyl-(hidrazinacarbonilo)tiazol-4-carboxamida (280 mg, 0,50 mmol, Ejemplo 1, paso d), 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico (160 mg, 1,0 mmol), HATU (230 mg, 0,60 mmol) y TEA (0,2 ml) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 1: Paso f

(S)-Metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

[0313]



[0314] (S)-Metilo 4-(2-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2,2-dimetilo-4-oxobutanoato (150 mg, 0,21 mmol, Ejemplo 1, paso e), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (210 mg, 1,1 mmol) y TEA (0,1 mL, 0,72 mmol) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc/PE = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

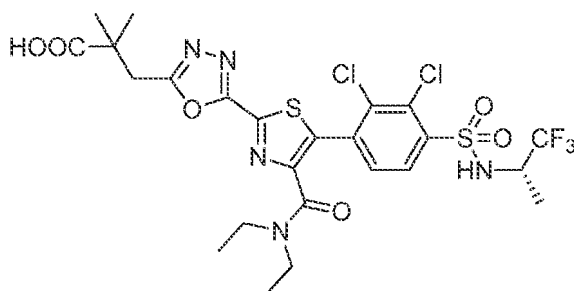
5 **Ejemplo 1:** **(S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico**

[0315]

10

15

20



[0316] Una mezcla de (*S*)-metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(diethylcarbamóilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (100 mg, 0,15 mmol, Ejemplo 1, paso f), LiOH·H₂O (25 mg, 0,57 mmol), H₂O (15 ml) y metanol (15 ml) se agitó a ta por 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,08 a 4,04 (m, 1H), 3,48- 3,39 (m, 2 H), 3,29-3,24 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,12-1,08 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 672,1 [M+H]⁺.

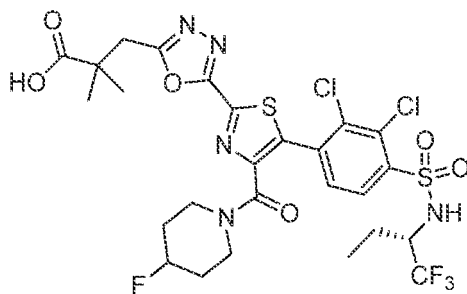
30 **Ejemplo 1/1: Paso a**

(S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

35 [0317]

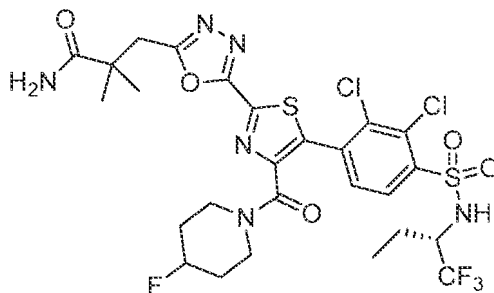
40

45



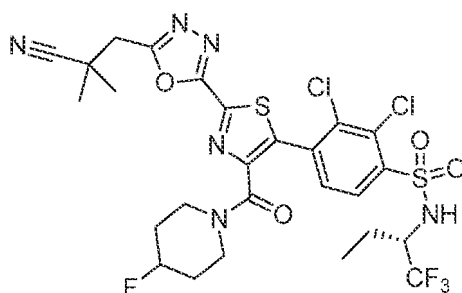
50 [0318] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, usando en el Paso a (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida (Intermedio 12/4) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida y en el paso c 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina.

55 **Ejemplo 1/1: Paso B**

(S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanamida**[0319]**

[0320] Una solución de (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoico (90 mg, 0,13 mmol, Ejemplo 1/1, paso a), NH₄Cl (53 mg, 1,0 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol), y TEA (0,3 ml, 2,2 mmol) en MeCN (8 ml) se agitó a ta durante 2 h, se vertió en H₂O (15 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 sequedad y se purificaron por TLC prep (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el título compuesto como un sólido blanco.

Ejemplo 1/1: (S)-2,3-dicloro-4-(2-(5-(2-ciano-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0321]

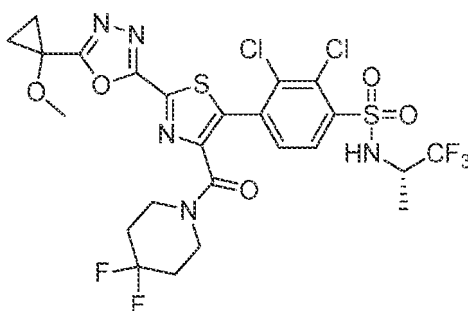
[0322] Una solución de (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanamida (52 mg, 0,07 mmol, Ejemplo 1/1, paso b) en DCM (8 mL) y piridina (1 gota) se enfrió a 0°C y se añadió TFAA (29 mg, 0,14 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con EtOAc (8 ml x 3), y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,93 (bR^d, J = 46,8 Hz, 1H), 4,08-3,84 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,94-1,59 (m, 12H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 697,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1/2: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(1-metoxiciclopropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0323]

5

10



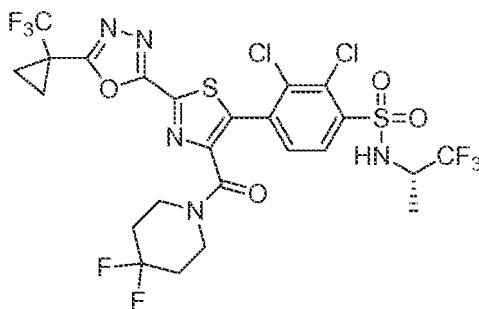
15 **[0324]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1 (paso a al paso f), usando en el paso C 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina y usando en el paso e ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico en lugar de 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 690,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 1/3: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

25 **[0325]**

25

30



35

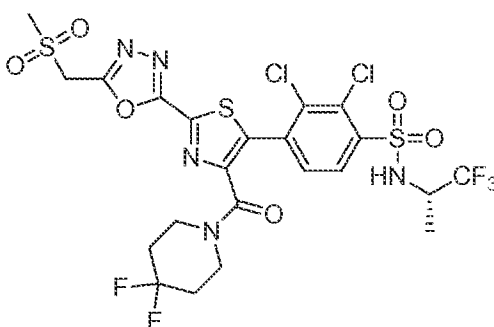
40 **[0326]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1 (paso a al paso f), usando en el paso c 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina y usando en el paso e 1-(trifluorometilo)ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 4H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 728,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 **Ejemplo 1/4: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-((metilsulfonilo)metilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

50 **[0327]**

50

55



60

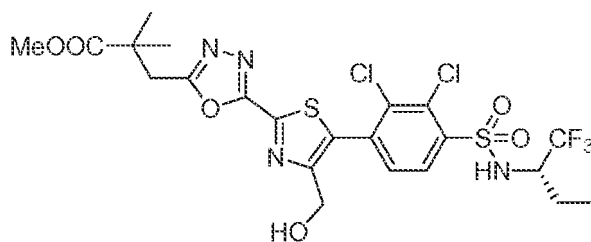
65 **[0328]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 1 (paso a al paso f), usando en el paso C 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina y usando en el paso e 2-(metilsulfonilo)ácido acético en lugar de 4-metoxi-3,3-dimetilo-4-ácido oxobutanoico. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, J

= 8,5 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 711,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Paso a

(S)-Metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

[0329]

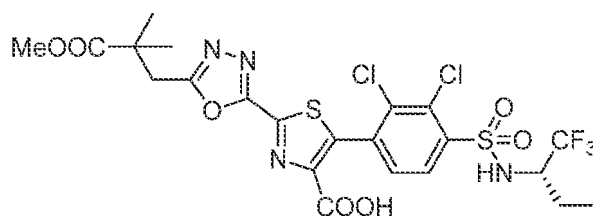


[0330] A una solución de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (620 mg, 1,6 mmol, Intermedio 12/4) y metilo 3-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (480 mg, 1,6 mmol, Intermedio 1, paso f) en DMA (30 ml) se añadió $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (200 mg, 0,54 mmol), ácido piválico (200 mg, 2,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (200 mg, 0,89 mmol), y K_2CO_3 (440 g, 3,2 mmol) bajo una N_2 atmósfera. La mezcla se calentó a $110^\circ C$ y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a ta y H_2O (50 ml) y EtOAc (50 ml) se añadieron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre anhidro $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón.

Ejemplo 2: Paso B

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0331]

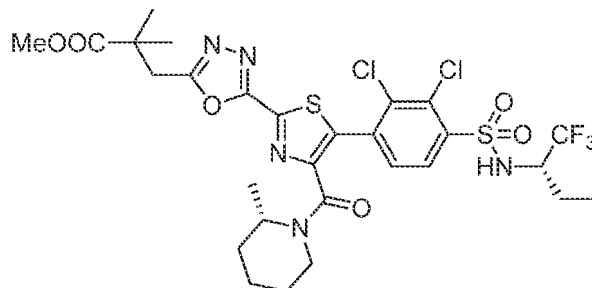


[0332] Una solución de (*S*)-metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (450 mg, 0,72 mmol, Ejemplo 2, paso a), TEMPO (134 mg, 0,858 mmol) y diacetato de yodobenceno (920 mg, 2,88 mmol) en H_2O (10 ml) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite marrón que se usó en el siguiente paso directamente.

Ejemplo 2: paso c

Metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

[0333]

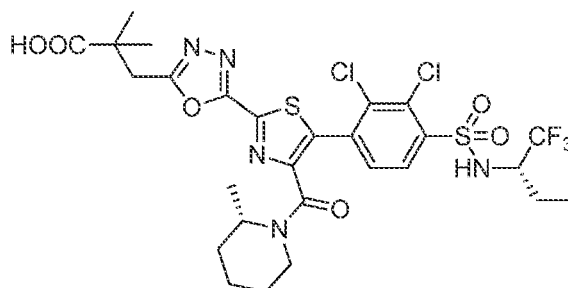


[0334] Una solución de (*S*)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (270 mg, 0,43 mmol, Ejemplo 2, paso b), (*S*)-2-metilpiperidina (85 mg, 0,85 mmol), HATU (240 mg, 0,63 mmol) y TEA (900 mg, 0,86 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 2:

3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

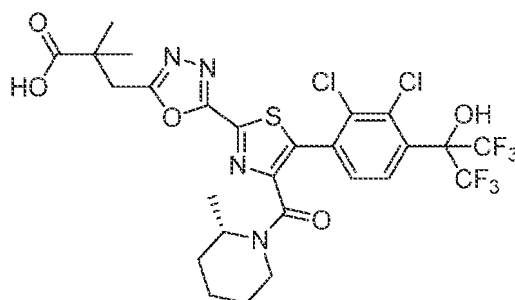
[0335]



[0336] Una mezcla de metilo 3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (100 mg, 0,14 mmol, Ejemplo 2, paso c) y monohidrato de LiOH (12 mg, 0,28 mmol) en metanol (4 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró hasta sequedad y se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08-8,04 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,88-4,42 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 5H), 1,42 (s, 6H), 1,17-1,16 (m, 8H). MS (ESI): m/z 712,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2/1: (S)-3-(5-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0337]

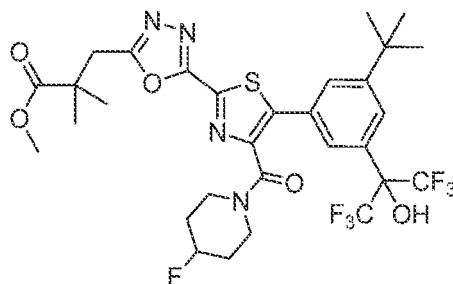


[0338] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 2, usando en el paso un 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 13, paso b) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloroN-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,80-7,74 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,99-2,80 (m, 1H), 1,71-1,46 (m, 10H), 1,42-0,88 (m, 5H). MS (ESI): m/z 689,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 2/2: Paso a

Metilo 3-(5-(5-(3-(*terc-butilo*)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

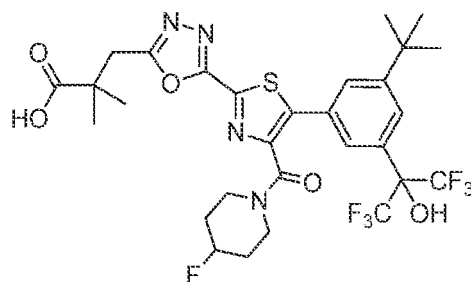
[0339]



[0340] A una solución de metilo 3-(5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (120 mg, 0,30 mmol, Intermedio 2, paso e), 2-(3-bromo-5-(*terc-butilo*)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (126 mg, 0,33 mmol, Intermedio 15, paso b), PPh_3 (88 mg, 0,32 mmol) y KOAc (30 mg, 0,31 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron lentamente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 110°C durante la noche, se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante prep-TLC (PE/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 2/2: 3-(5-(5-(3-(*terc-Butilo*)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0341]

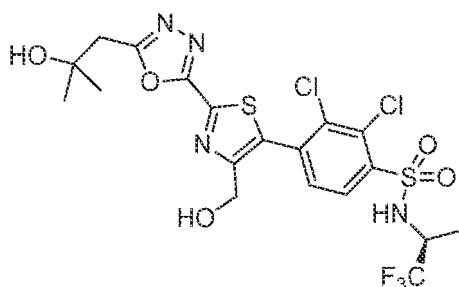


[0342] A una solución de metilo 3-(5-(5-(3-(*tert*-butilo)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (40 mg, 0,06 mmol, Ejemplo 2/2, la paso a) en THF/H₂O (5,5 ml, 10: 1) se añadió LiOH (7,2 mg, 1,9 mmol). La mezcla se calentó a 45°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h, se concentró a sequedad, se diluyó con H₂O (10 ml), se ajustó a pH = 5 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7,91-7,90 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 3,72-4,64 (m, 1H), 3,92- 3,27 (m, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (s, 6H). MS (ESI): m/z 681,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: Paso a

(S)-2,3-dicloro-4-(2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0343]

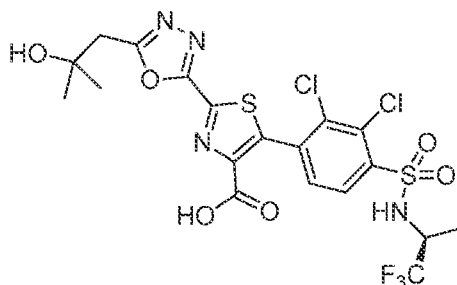


[0344] A una solución de 1-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-2-metilpropano-2-ol (340 mg, 1,3 mmol, Intermedio 3/1) y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (520 mg, 1,3 mmol, Intermedio 12/3) en DMA (8 ml) se añadió P(Cy)₃-HBF₄ (60 mg, 0,16 mmol), PivOH (60 mg, 0,60 mmol), Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,27 mmol), y K₂CO₃ (360 mg, 2,6 mmol) bajo una N₂ atmósfera. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, se enfrió a ta, se diluyó con H₂O (30 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml x 3), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y se purificaron por HPLC prep-TLC (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 3: Paso B

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

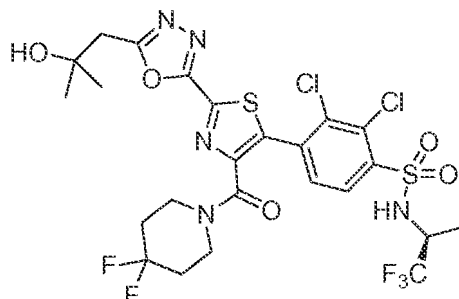
[0345]



[0346] Una mezcla de (S)-2,3-dicloro-4-(2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (450 mg, 0,78 mmol, Ejemplo 3, paso a), TEMPO (145 mg, 0,928 mmol), diacetato de yodobenceno (1,0 g, 3,2 mmol), H₂O (8 ml) y MeCN (15 ml) se agitó a ta durante una noche, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 3: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0347]

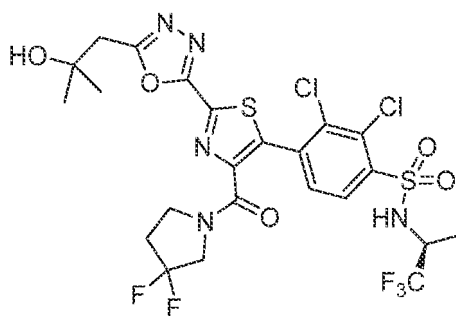


[0348] Una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (150 mg, 0,26 mmol, Ejemplo 3, paso b), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (80 mg, 0,52 mmol), HATU (150 mg, 0,4 mmol), TEA (130 mg, 1,3 mmol), y MeCN (15 ml) se agitó a ta durante 2 h, se vertió en H₂O (20 ml), y se extrajeron con EtOAc (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,62 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,45-1,42 (m, 9H). MS (ESI): m/z 692,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/1:

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0349]

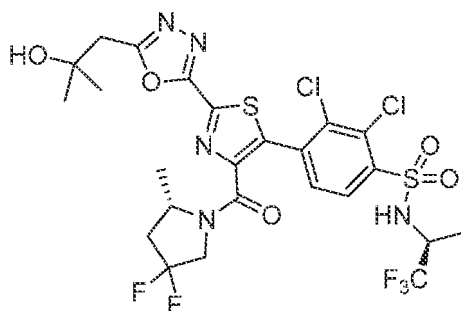


[0350] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3 utilizando 3,3-difluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,26 a 4,20 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,23 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,42 (d, J = 5,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 678,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/2:

2,3-dicloro-4-(4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0351]

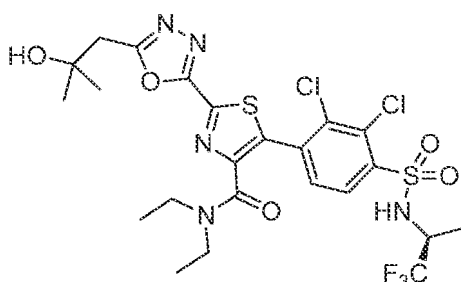


[0352] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3 usando (S)-4,4-difluoro-2-clorhidrato de metilpirrolidina (Intermedio 14, paso b) en su lugar de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 5,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,99-4,50 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,42-1,28 (m, 6H). MS (ESI): m/z 692,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/3:

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietilo-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0353]

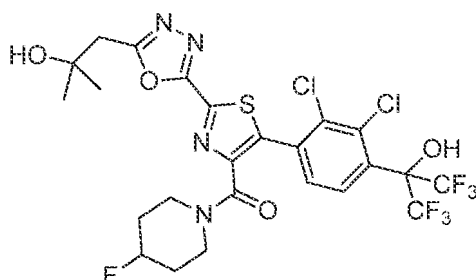


[0354] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3 usando dietilamina en lugar de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 4H), 3,10 (s, 2H), 1,27-1,25 (m, 9H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 644,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/4:

(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4-fluoropiperidina-1-ilo)metanona

[0355]



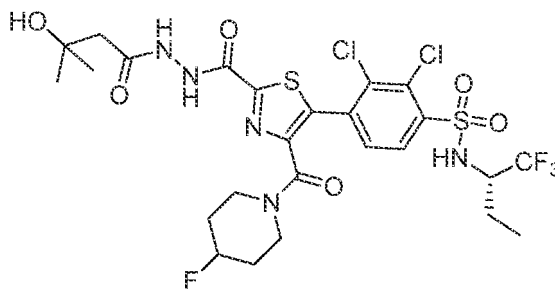
[0356] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 13, paso b) en su lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida y 4-fluoropiperidina en lugar de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,77-7,75 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 47,6 Hz,

1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,45 (br s, 1H), 1,90-1,59 (m, 4H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI): m/z 665,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/5: Paso a

(S)-2,3-Dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)hidrazinacarbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

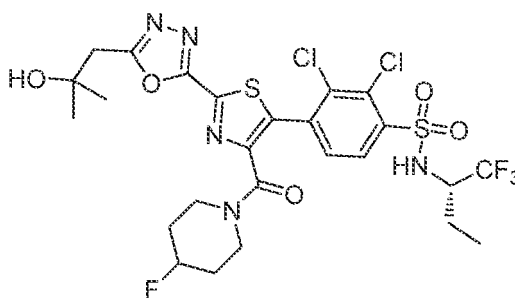
[0357]



[0358] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(hidrazinacarbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (200 mg, 0,33 mmol, preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, paso d, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/4) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso c 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina), el 3-hidroxi-3-ácido metilbutanoico (80 mg, 0,66 mmol), HATU (190 mg, 0,5 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,4 mmol) en MeCN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en H₂O (30 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta sequedad, y se purificaron el residuo mediante HPLC prep-TLC (DCM/MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 3/5: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

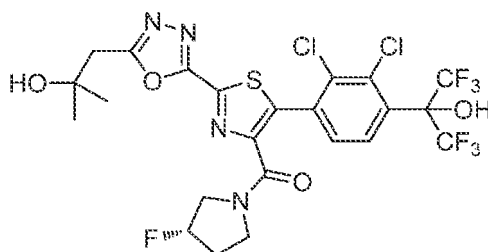
[0359]



[0360] Una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)hidrazinacarbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (100 mg, 0,14 mmol, Ejemplo 3/5, paso a), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (53 mg, 0,28 mmol) en TEA (0,1 mL, 0,7 mmol) y en DCM (10 mL) se agitó a ta durante la noche, se vertió en H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc/PE = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 42,4 Hz, 1H), 4,07-3,85 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 1,94-1,55 (m, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 687,9[M+H]⁺.

Ejemplo 3/6: (S)-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (3-fluoropirrolidina-1-ilo)metanona

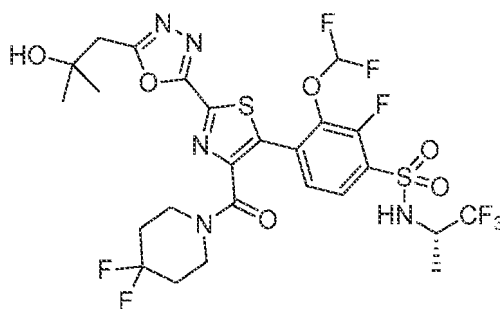
[0361]



[0362] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 13, paso b) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final (S)-3-clorhidrato de fluoropirrolidina en lugar de 4,4-clorhidrato de difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76-7,72 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,30 (br d, J = 52,4 Hz, 1H), 4,05-3,65 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI): m/z 651,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3/7: (S)-3-(Difluorometoxi)-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0363]

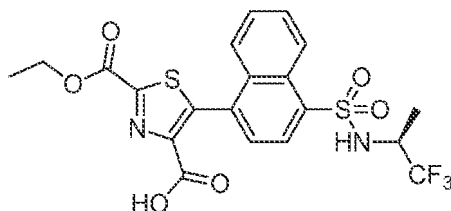


[0364] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 3, usando en el paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometoxi)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/8, paso b) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,86 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,45-1,42 (m, 9H). MS (ESI): m/z 708,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: Paso a

(S)-2-(Etoxicarbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0365]



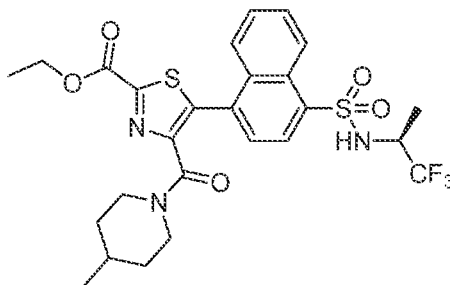
[0366] Una mezcla de (S)-etilo 4-(hidroximetilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-carboxilato (488 mg, 1,00 mmol, preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, Paso A, usando (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida (Intermedio 12/7) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida), TEMPO (187 mg, 1,2 mmol), diacetato de yodobenceno (1,3 g, 4,0 mmol), H₂O (10 ml) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a ta durante una noche. H₂O (50 ml) y EtOAc (30 ml) se añadieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 4: Paso b

(S)-etilo 4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-carboxilato de metilo

[0367]

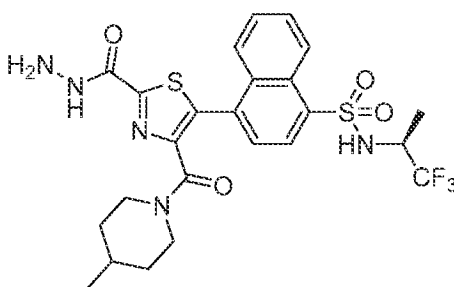


[0368] Una solución de (S)-2-(etoxicarbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (490 mg, 0,98 mmol, Ejemplo 4, paso a), 4-metilpiperidina (200 mg, 2 mmol), HATU (460 mg, 1,2 mmol), TEA (0,2 mL, 1,4 mmol) y acetonitrilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 4: paso c

(S)-4-(2-(Hidrazinacarbonilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida

[0369]

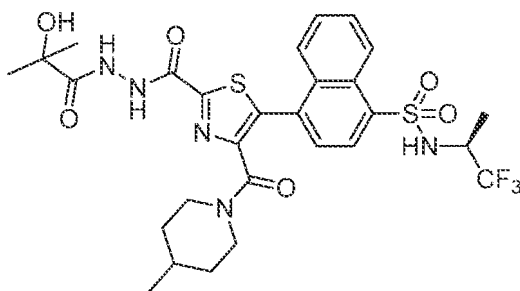


[0370] Una solución de (S)-etilo 4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-carboxilato (182 mg, 0,314 mmol, Ejemplo 4, paso b), y el hidrato de hidrazina (0,40 ml, 13 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

Ejemplo 4: paso d

(S)-4-(2-(2-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazinacarbonilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida

[0371]

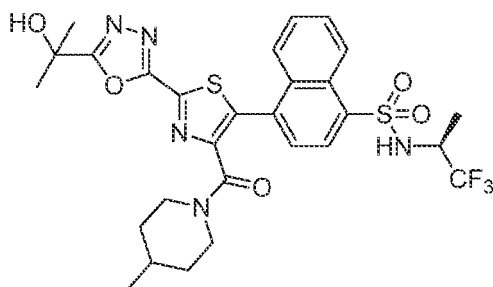


[0372] Una solución de (S)-4-(2-(hidrazinacarbonilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida (115 mg, 0,202 mmol, Ejemplo 4, paso c), se agitó ácido 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico (42 mg, 0,40 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol), TEA (0,10 ml, 0,70 mmol) y acetonitrilo (5 ml) a ta por 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 4:

(S)-4-(2-(5-(2-Hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida

[0373]

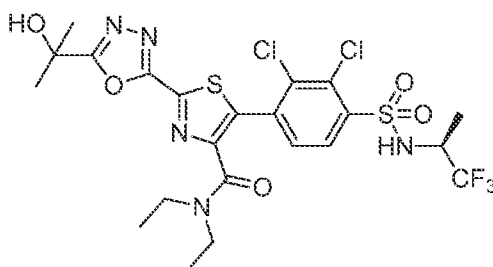


[0374] Una mezcla de (S)-4-(2-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazinacarbonilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida (55 mg, 0,083 mmol, Ejemplo 4, paso d), 4-metilbenceno-1-cloruro de sulfonilo (23 mg, 0,12 mmol), TEA (0,05 ml, 0,4 mmol) y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc/PE = 4: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,47-1,40 (m, 3H), 1,10-1,02 (m, 3H), 0,70 (d, *J* = 4,0Hz, 3H), 0,52-0,32 (m, 2 H). MS (ESI): *m/z* 638,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4/1:

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0375]

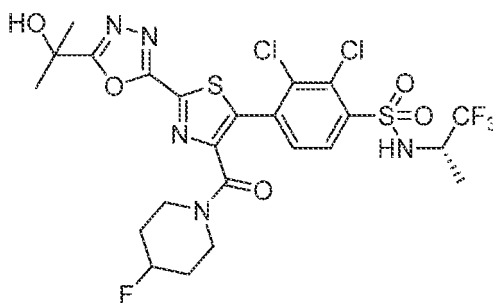


[0376] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y en el Paso b dietilamina en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03- 0,98 (m, 6 H). MS (ESI): *m/z* 630,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 4/2:

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0377]

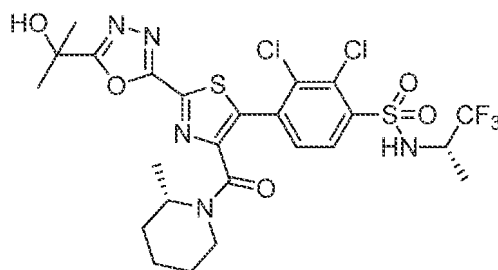


[0378] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y en el Paso b 4-fluoropiperidina en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,93-4,80 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 3H), 1,83-1,57 (m, 10H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H). MS (ESI): *m/z* 660,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4/3:

2,3-dicloro-4-(2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0379]

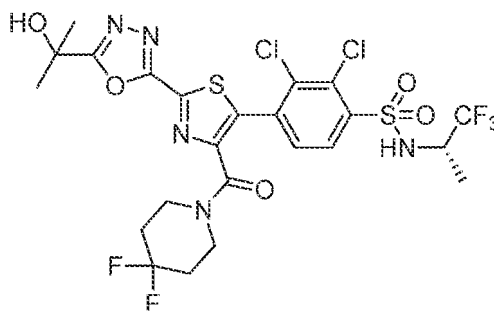


[0380] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y en el Paso b (S)-2-metilpiperidina en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10-8,08 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 5,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,90-4,43 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,92-3,43 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,62-1,06 (m, 12H). MS (ESI): *m/z* 656,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4/4:

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0381]



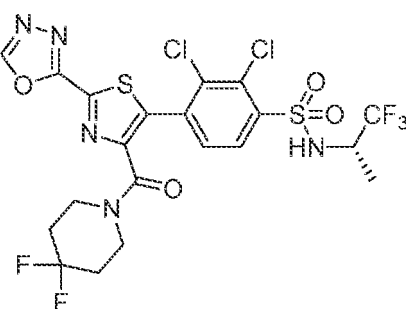
5
10
15 **[0382]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y en el paso b 4,4-difluoropiperidina en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 2,67 (br s, 1H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 678,0 [M+H]⁺.

20 **El Ejemplo 4/4 también se puede preparar por la siguiente ruta:**

25 **[0383]** Una mezcla de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (18,5 g, 46,0 mmol, Intermedio 12/3), (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (15 g, 41,9 mmol, Intermedio 4, paso d), acetato de paladio (II) (0,47 g, 2,09 mmol), acetato de potasio (8,22 g, 83,7 mmol), ácido pivalico (1,71 g, 16,7 mmol), y el butironitrilo (150 ml) se desgasificó durante 15 minutos y luego se calentó a reflujo durante 10 h. El disolvente se eliminó al vacío y luego se repartió entre EtOAc (150 ml), agua (75 ml) y solución saturada de carbonato de sodio (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El material se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc al 10-60% en hexanos). El material se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC usando un gel de sílice Lichroprep de 2000 g 25-40 μm (Merck), columna de 110 mm x 40 cm, 97,5% de DCM/2,5% de MeOH (0-25 min y 40-50 min), 95 % DCM/5% MeOH (25-40 min) 500 ml/min de flujo para proporcionar el compuesto del título.

30
35 **Ejemplo 4/5: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

40 **[0384]**



45
50
55 **[0385]** El compuesto del título se obtuvo en la preparación del Ejemplo 4/4 como un subproducto. La purificación adicional mediante columna Hyperprep C18 HS BDS (35% de acetato de amonio al 0,5% en agua/65% de metanol, 80 ml/min) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 - 8,58 (s, 1H), 8,16 - 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 - 5,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 2,15 - 1,90 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 619,8 [M+H]⁺.

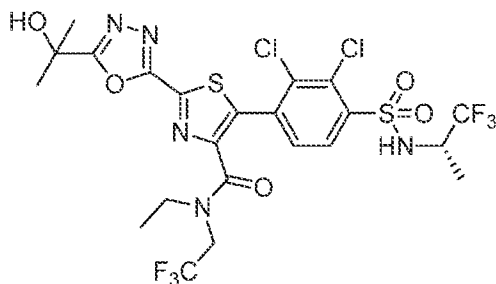
60 **Ejemplo 4/6:**

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N-etilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)tiazol-4-carboxamida

65 **[0386]**

5

10



15

[0387] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 4, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y en el paso b N-etilo-2,2,2-trifluoroetanoína en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,42-4,02 (m, 3H), 3,60-3,49 (m, 2 H), 1,81 (s, 6H), 1,41-1,38 (m, 3H), 1,22-1,18 (m, 3H). MS (ESI): m/z 683,9 [M+H]⁺.

20

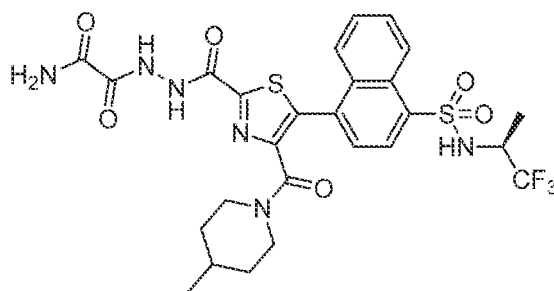
Ejemplo 5: Paso a

(S)-2-(2-(4-(4-Metilpiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2-oxoacetamida

25

[0388]

30



35

40

[0389] Una solución de (S)-4-(2-(hidrazinacarbonilo)-4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida (115 mg, 0,202 mmol, Ejemplo 4, paso c), 2-amino-2-ácido oxoacético (36 mg, 0,40 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,7 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-TLC (DCM/MeOH = 9: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

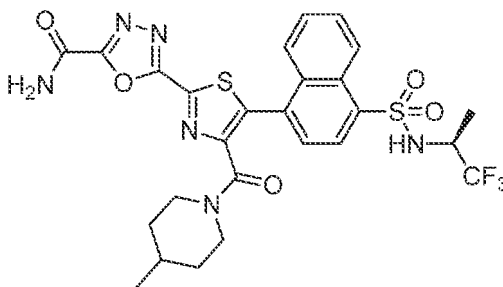
45

50

Ejemplo 5: (S)-5-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

[0390]

55



60

65

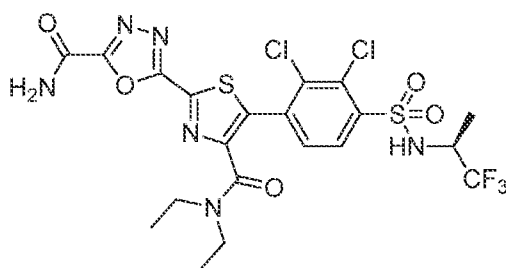
[0391] Una solución de (S)-2-(2-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)naftaleno-1-ilo)tiazol-2-carbonilo)hidrazinilo)-2-oxoacetamida (50 mg, 0,078 mmol, Ejemplo 5, paso a),

cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (23 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,05 mL, 0,4 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc/PE = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 3H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 1H), 1,49-1,26 (m, 3H), 1,10-1,03 (m, 3H), 0,75-0,70 (m, 3H), 0,56-0,41 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 623,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 5/1:

(S)-5-(5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)4-(dietilcarbamoilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

15 [0392]

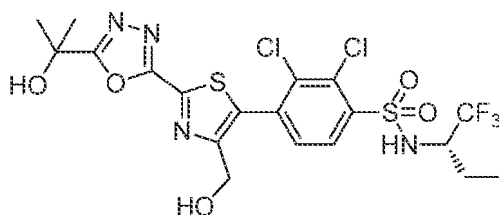


[0393] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 5 usando (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)naftaleno-1-sulfonamida y dietilamina en lugar de 4-metilpiperidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 615,0 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 6: Paso a

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

40 [0394]

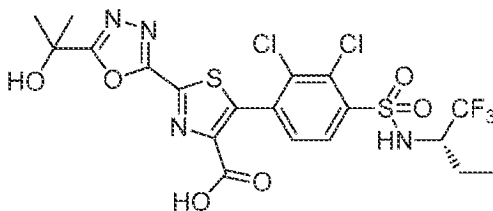


[0395] Una mezcla de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (180 mg, 0,75 mmol, Intermedio 3, paso c), (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (310 mg, 0,75 mmol, Intermedio 12/4), Pd(OAc)₂ (56 mg, 0,25 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (56 mg, 0,15 mmol), ácido pivalico (56 mg, 0,55 mmol), K₂CO₃ (154 mg, 1,12 mmol) y DMA (7 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep-TLC (PE/EtOAc = 1:1) para dar el título de compuesto como un sólido amarillo.

60 Ejemplo 6: Paso b

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

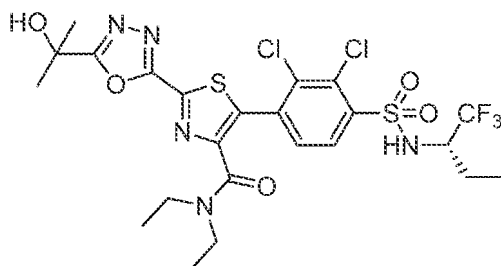
65 [0396]



[0397] Una mezcla de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (215 mg, 0,374 mmol, Ejemplo 6, paso a), TEMPO (89 mg, 0,57 mmol), diacetato de yodobenceno (473 mg, 1,47 mmol), H₂O (1 ml) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a ta durante una noche. H₂O se añadió (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 6: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

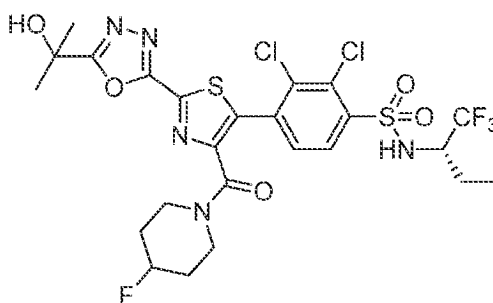
[0398]



[0399] Una mezcla de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (100 mg, 0,17 mmol, Ejemplo 6, paso b), dietilamina (20 mg, 0,26 mmol), HATU (99 mg, 0,26 mmol), TEA (0,1 mL, 0,7 mmol) y acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,36-3,52 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,56-1,58 (m, 1H), 1,05-1,14 (m, 9H). MS (ESI): m/z 644,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/1: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0400]



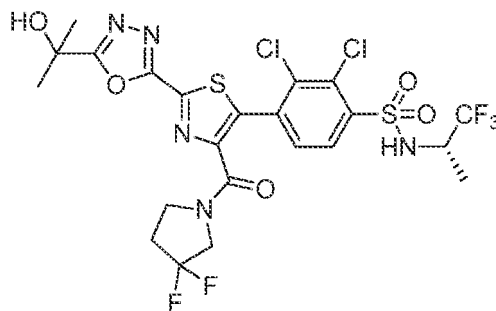
[0401] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,45-5,44

(m, 1H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 3H), 2,88-2,91 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 11H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 674,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6/2:

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

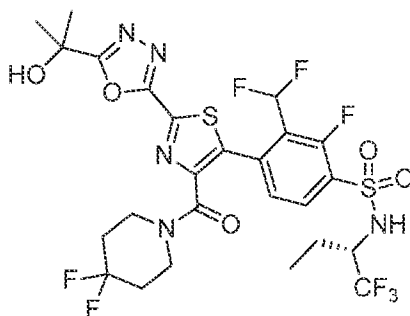
[0402]



[0403] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 3,3-difluoropirrolidina en lugar de dietilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,22 a 4,3 (m, 3H), 3,94-3,80 (m, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,81 (s, 6H), 1,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 664,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6/3: (S)-3-(Difluorometilo)4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0404]

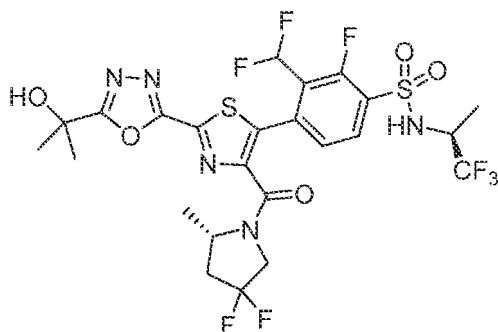


[0405] El compuesto del título se preparó como se describe para el síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/1, paso e) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 4,4-difluoropiperidina en el documento lugar de dietilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 53,6$ Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 2,60 (s, 1H), 2,04-1,91 (m, 5H), 1,80 (s, 6H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 692,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6/4:

4-(4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-3-(difluorometilo)-2-fluoro-*N*-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0406]

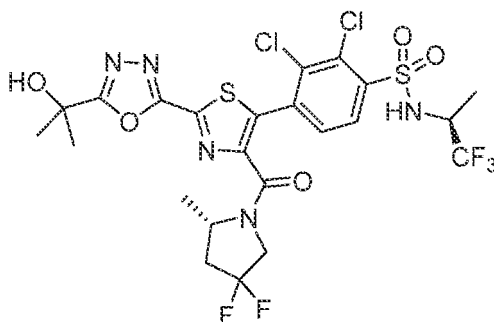


20 **[0407]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/2) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final (S)-Hidrocloruro de 4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 14, paso b) en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,90 (td, J = 53,2, J = 4,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 3H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36-1,32 (m, 3H). MS (ESI): m/z 678,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 6/5:**

2,3-dicloro-4-(4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

30 **[0408]**

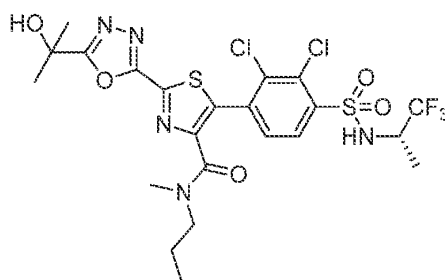


45 **[0409]** El compuesto del título fue preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina clorhidrato (Intermedio 14, paso b) en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,97-4,49 (m, 1H), 4,20-3,82 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,42-1,27 (m, 6H). MS (ESI): m/z 677,7 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 6/6:**

55 **(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-N-metilo-N-propiltiazole-4-carboxamida**

[0410]

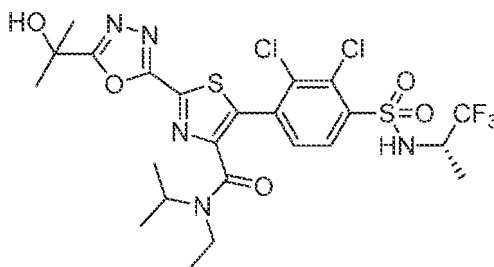


[0411] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final *N*-metilpropano-1-amina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10-8,07 (m, 1H), 7,72 y 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, rotámeros de amida, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,98 y 2,92 (s, rotámeros de amida, 3H), 2,77 (br s, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,84-0,79 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 629,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/7:

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-*N*-etilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-isopropilthiazole-4-carboxamida

[0412]

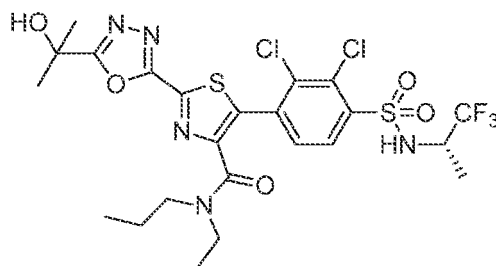


[0413] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el Paso final *N*-etilpropano-2-amina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,47-3,83 (m, 2H), 3,40-3,18 (m, 2H), 2,82 (br s, 1H), 1,78 (s, 6H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,10 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 643,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/8:

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-*N*-etilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-propilthiazole-4-carboxamida

[0414]



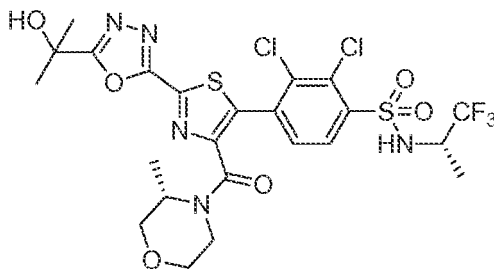
[0415] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro *N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el Paso final *N*-etilpropano-1-amina en lugar de

dietilamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,15-1,16 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07-0,97 (m, 3H), 0,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 643,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 6/9:**

2,3-dicloro-4-(2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

10 **[0416]**



25 **[0417]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el Paso final (S)-3-metilmorfolina en lugar de dietilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, rotámeros de amida), 5,47 (br s, 1H), 4,60 - 3,18 (m, 8H), 2,78 (s, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, rotámeros de amida). MS (ESI): m/z 657,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

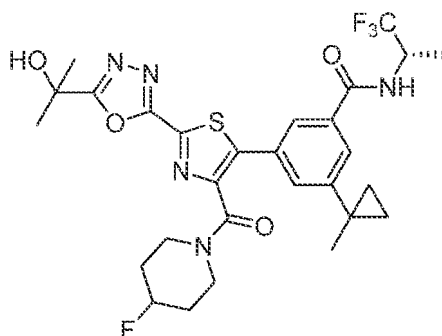
30

Ejemplo 6/10:

(S)-3-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-5-(1-metilciclopropilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzamida

35

[0418]



40

45

50

[0419] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso a (S)-3-bromo-5-(1-metilciclopropilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzamida (Intermedio 16) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,77-7,66 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,88-4,70 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,26-3,08 (m, 2H), 2,01-1,41 (m, 16H), 0,88-0,82 (m, 4H). MS (ESI): m/z 610,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Ejemplo 6/11:

60

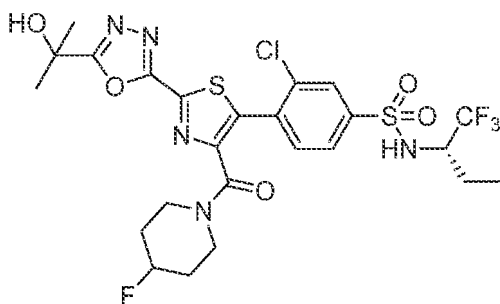
(S)-3-cloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

65 **[0420]**

5

10

15



[0421] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (S)-4-bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/9) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 4-fluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 3H), 1,95-1,54 (m, 12H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 640,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/12:

25

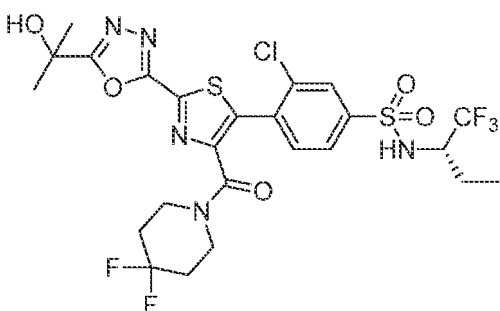
(S)-3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0422]

30

35

40



[0423] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso a (S)-4-bromo-3-cloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/9) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 5H), 1,79 (s, 6H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 658,1 [M+H]⁺.

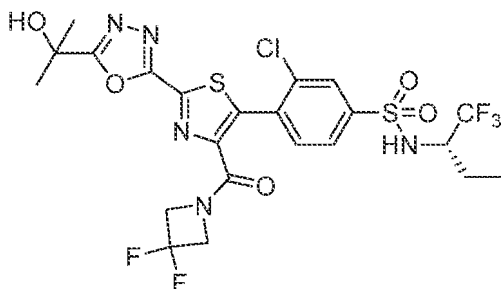
Ejemplo 6/13:

(S)-3-cloro-4-(4-(3,3-difluoroacetidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0424]

60

65



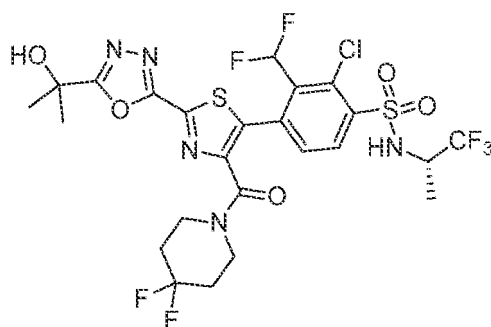
[0425] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el Paso a (S)-

4-bromo-3-cloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/9) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y en el paso final 3,3-difluoroacetidina en lugar de dietilamina
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,98 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 630,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/14:

(*S*)-2-cloro-3-(difluorometilo)-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0426]

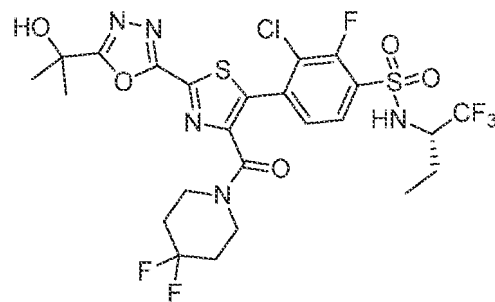


[0427] El compuesto del título se preparó como se describe para el síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (*S*)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/10) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 51,5 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 694,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/15:

(*S*)-3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

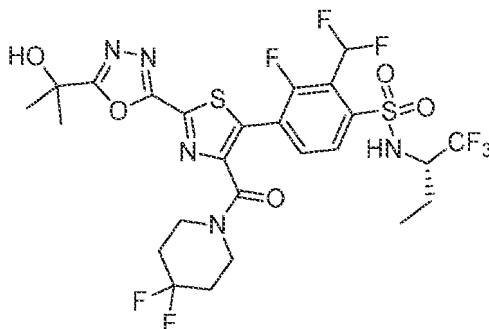
[0428]



[0429] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (*S*)-4-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/11) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 4H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,57-1,51 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 676,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/16: (*S*)-2-(Difluorometilo)-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-3-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0430]

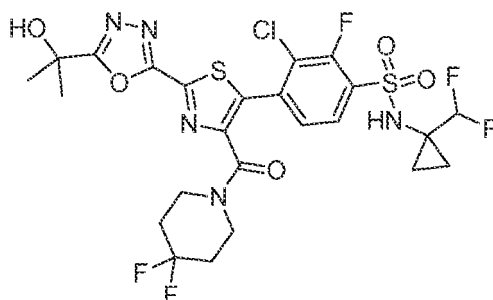


[0431] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2-(difluorometilo)-3-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/12) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 52,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) 3,87-3,82 (m, 3H), 3,63-3,62 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,81-1,57 (m, 1H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 692,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6/17:

3-cloro-*N*-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluorobencenosulfonamida

[0432]

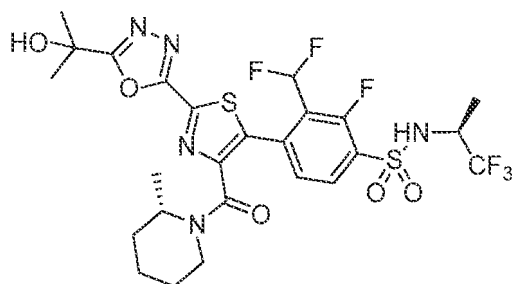


[0433] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a 4-bromo-3-dicloro-*N*-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-2-fluorobencenosulfonamida (Intermedio 12/13) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,51 (t, $J = 56,3$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,19 (br s, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). MS (ESI): m/z 656,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6/18:

3-(Difluorometilo)-2-fluoro-4-(2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0434]

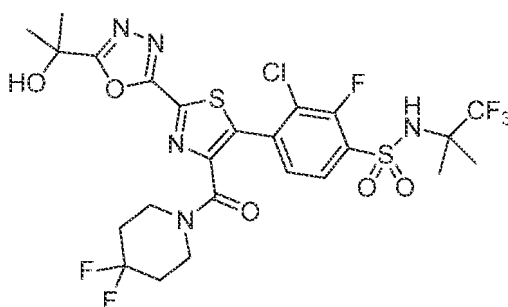


[0435] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el Paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/2) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y uso en el paso final (S)-2-metilpiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros): δ ppm 8,06 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,93 (td, J₁ = 52,3 Hz, J₂ = 9,5 Hz, 1H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,83-4,40 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,01-2,80 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,70-1,10 (m, 12 H). MS (ESI): m/z 656,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/19:

3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0436]

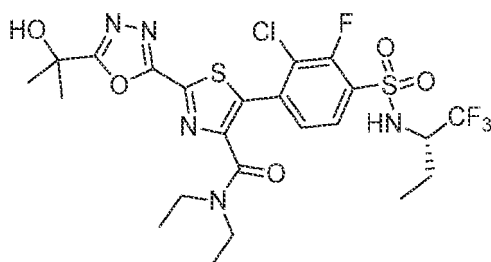


[0437] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso una 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/16) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,51 (s, 6H). MS (ESI): m/z 676,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/20:

(S)-5-(2-cloro-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoyl)fenilo)-N,N-dietilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0438]

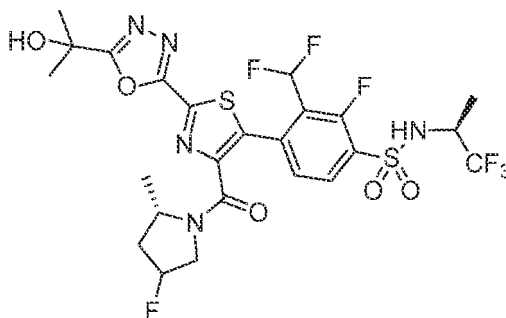


[0439] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (S)-4-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/11) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,13-1,08 (m, 9H). MS (ESI): *m/z* 628,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/21:

3-(Difluorometilo)-2-fluoro-4-(4-((2S)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0440]

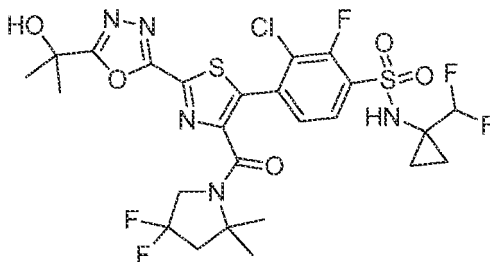


[0441] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/2) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y uso en el paso final (2S)-4-fluoro-2-metilpirrolidina clorhidrato (Intermedio 14/1) en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros): δ ppm 8,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,90 (t, *J* = 53,3 Hz, 1H), 5,31-5,12 (m, 2H), 4,36-3,89 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 7H), 1,43-1,10 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 660,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/22:

3-cloro-4-(4-(4,4-difluoro-2,2-dimetilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-2-fluorobenzenosulfonamida

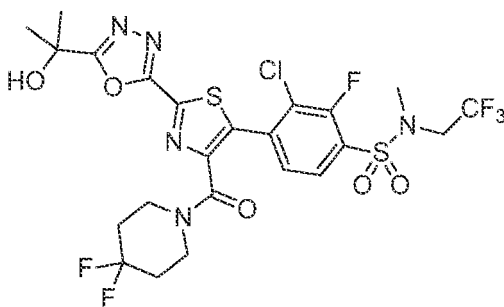
[0442]



[0443] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el paso una 4-bromo-3-cloro-*N*-1-(difluorometilo)ciclopropilo)-2-fluorobenzenosulfonamida (Intermedio 12/13) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el Paso final 4,4-difluoro-2,2-dimetilpirrolidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,90-7,87 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,66 (t, *J* = 56,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,82 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), 1,07-1,15 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 670,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/23: 3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-*N*-metilo-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzenosulfonamida

[0444]

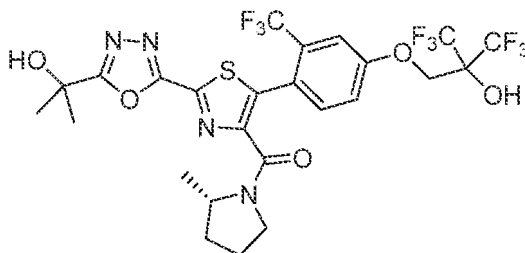


[0445] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, utilizando en el Paso a 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*-metilo-*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/17) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso final 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,93-7,90 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70 -3,68 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 4H), 1,80 (s, 6H). MS (ESI): m/z 662,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6/24:

(*S*)-(2-(5-(2-Hidroxipropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-5-(4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometilo)propoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0446]

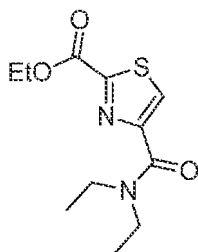


[0447] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 6, usando en el paso a 2-((4-bromo-3-(trifluorometilo)fenoxi)metilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 19) en lugar de (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y utilizando en el paso final clorhidrato de (*S*)-2-metilpirrolidina en lugar de dietilamina ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,60-7,52 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,16 a 7,14 (m, 1H), 4,62-4,16 (m, 3H), 3,80 -3,53 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 7H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 3H). MS (ESI): m/z 663,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Paso a

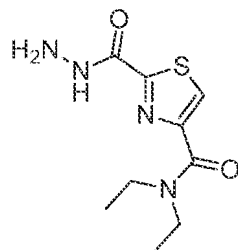
Etilo 4-(dietilcarbamóilo)tiazol-2-carboxilato

[0448]

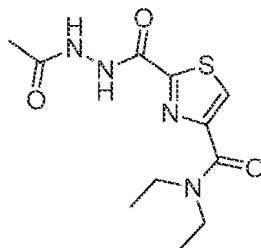


[0449] Una solución de 2-(etoxicarbonilo)tiazol-4-ácido carboxílico (3,6 g, 1,8 mmol, Intermedio 2, paso a), dietilamina (5,6 ml, 54 mmol) y HATU (8,17 g, 2,15 mmol) en DMF (20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

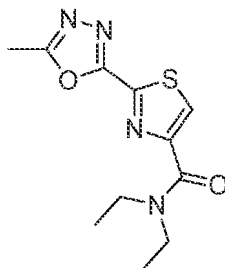
Ejemplo 7: Paso B

N,N*-Dietilo-2-(hidrazinacarbonilo)tiazol-4-carboxamida*[0450]**

[0451] A una solución de etilo 4-(dietilcarbamoilo)tiazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,9 mmol, Ejemplo 7, Paso A) en EtOH (10 ml) se añadió N_2H_4 (3,0 ml, 85%), y la solución se agitó a tadržante 3 h. La solución resultante se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 7: paso c**2-(2-acetilhidrazinacarbonilo)-*N,N*-dietiltiazol-4-carboxamida****[0452]**

[0453] A una solución de 2-(2-acetilhidrazinacarbonilo)-*N,N*-dietiltiazol-4-carboxamida (900 mg, 3,71 mmol, Ejemplo 7, paso b) en DCM (20 ml) se añadió lentamente Ac_2O (455 mg, 4,46 mmol; en 10 ml de DCM) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O a 0°C, la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad, y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título como un amarillo sólido.

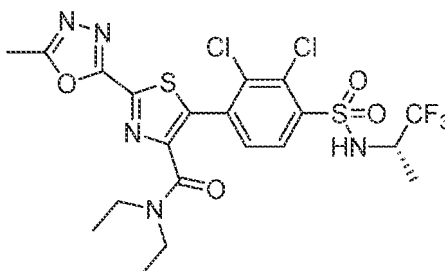
Ejemplo 7: paso d***N,N*-Dietilo-2-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida****[0454]**

[0455] A una solución de 2-(2-acetilhidrazinacarbonilo)-*N,N*-dietiltiazol-4-carboxamida (700 mg, 2,46 mmol, Ejemplo 7, paso c) en DCM (21 ml) se añadió piridina (585 mg, 7,39 mmol). Entonces TF_2O se añadió O (5,3 g, 19 mmol) gota a gota a -10°C. La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante la noche a temperatura

ambiente, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Ejemplo 7: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietilo-2-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0456]

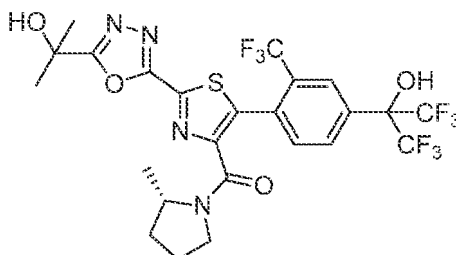


[0457] Una solución de *N,N*-dietilo-2-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-carboxamida (150 mg, 0,56 mmol, Ejemplo 7, paso d), (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (248 mg, 0,618 mmol, Intermedio 12/3), KOAc (111 mg, 1,13 mmol), Pd(OAc)₂ (26 mg, 0,113 mmol) y PPh₃ (163 mg, 0,619 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras se purgaba con nitrógeno durante 5 minutos. Luego la solución se agitó a 115°C durante la noche. La solución resultante se enfrió a ta, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 8,08 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,12- 4,02 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 1,09-1,13 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 586,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7/1:

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-(trifluorometilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0458]

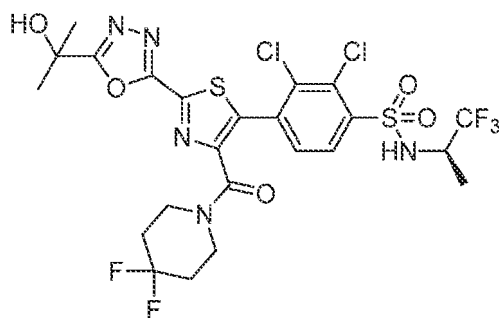


[0459] A una solución de (*S*)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (2,0 g, 6,2 mmol, Intermedio 4/1, paso b) en 30 ml de DMF se agregó 2-(4-bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (3,6 g, 9,3 mmol, Intermedio 18, paso e), Pd(PPh₃)₄ (2,0 g, 1,7 mmol) y KOAc (1,4 g, 14 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La solución resultante se concentró bajo presión reducida, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 1:1) seguido de prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,43 -1,41 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 633,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 8:

(R)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0460]



5
10
15
20
25

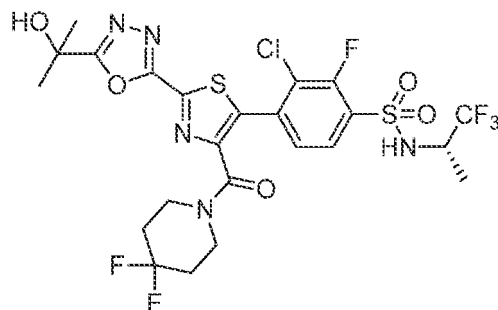
[0461] Cs₂CO₃ (56,8 mg, 0,18 mmol) se añadió a (R)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (0,10 g, 0,18 mmol, Intermedio 12/5) y (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (0,06 g, 0,18 mmol, Intermedio 4, paso d) seguido de Pd(OPiv)₂ (5,4 mg, 0,18 mmol) y DMF (1,3 mL). La mezcla de reacción se colocó en un bloque calefactor ya mantenido a 100°C y se agitó durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió Pd(OPiv)₂ adicional (5,4 mg), y luego se calentó durante otros 2 días a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtro se lavó con EtOAc. El agua se añadió al filtrado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre anhídrido MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice (0 a 10% de MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,41-5,36 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 677,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 8/1:

30

(S)-3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0462]



35
40
45
50
55

[0463] Una mezcla de (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (154 mg, 0,43 mmol, Intermedio 4, paso d), (S)-4-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (169 mg, 0,44 mmol, Intermedio 12/6), Pd(OAc)₂ (8,0 mg, 0,036 mmol), ácido pívico (21,5 mg, 0,211 mmol) y acetato de potasio (80 mg, 0,82 mmol) se combinaron en un matraz seco de fondo redondo, se evacuaron y se volvieron a llenar con nitrógeno (3 x). Luego se añadió butironitrilo (2 ml) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se agitó durante la noche y luego se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró, se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,83-7,93 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,73-3,88 (m, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (br s, 1H), 1,94-2,12 (m, 4H), 1,81 (s, 6H), 1,58 (br s, 3H). MS (ESI): *m/z* 662 [M+H].

Ejemplo 8/2:

60

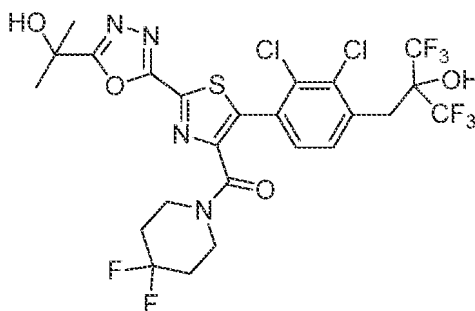
(5-(2,3-dicloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometilo)propilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona

[0464]

65

5

10



15

20

[0465] Una mezcla de 2-(4-bromo-2,3-diclorobencilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (70 mg, 0,17 mmol, Intermedio 20), (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (60 mg, 0,17 mmol, Intermedio 4, paso d), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), RuPhos (21 mg, 0,045 mmol), KOAc (34 mg, 0,35 mmol) y ácido pivalico (6,0 mg, 0,059 mmol) en butironitrilo (1,4 ml) se purgó con N₂ durante 5 min. El recipiente se sella entonces y se calentó a 120°C durante 18 h. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (0 a 100% EtOAc en heptanos) y luego prep-HPLC (10 a 95% CH₃CN en H₂O, TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,63- 3,55 (m, 4H), 2,07-1,83 (m, 4H), 1,80 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 683,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 8/3:

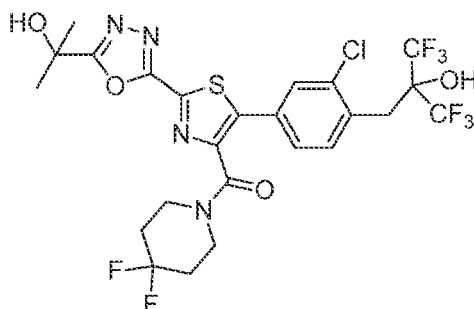
30

(5-(3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometilo)propilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona

35

[0466]

40



45

[0467] El compuesto del título se obtuvo en la preparación del Ejemplo 8/2 como subproducto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,34 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,73-1,61 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 649,2 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 8/4:

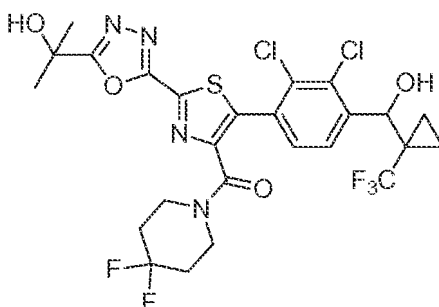
55

(5-(2,3-dicloro-4-(hidroxi(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona

60

[0468]

65

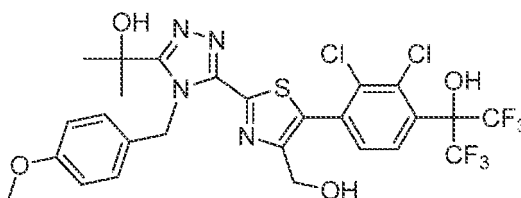


[0469] Una mezcla de (4-bromo-2,3-diclorofenilo) (1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metanol (78 mg, 0,21 mmol, Intermedio 21, paso c), (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (66 mg, 0,18 mmol, Intermedio 4, paso d), Pd (OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol), RuPhos (13 mg, 0,028 mmol), KOAc (44 mg, 0,45 mmol) y ácido píválico (12 mg, 0,12 mmol) en butironitrilo (1,4 mL) se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 5 min. Luego se selló el recipiente y se calentó a 120°C durante 10 h. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, EtOAc al 0-100% en heptanos) y la fase entonces inversa HPLC (10 - 95% CH₃CN en H₂O, TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 2H), 3,06 - 3,37 (m, 4H), 1,86 - 2,08 (m, 4H), 1,80 (s, 6H). MS (ESI) m/z 641,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: Paso a

2-(2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4 H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0470]

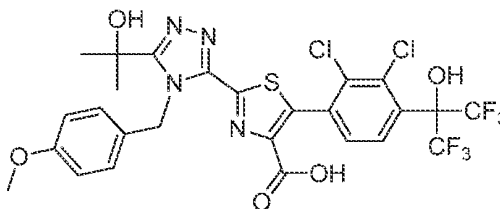


[0471] Una solución de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4 H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol (250 mg, 0,69 mmol, Intermedio 5), 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (351 mg, 0,89 mmol, Intermedio 13, paso b), Pd (OAc)₂ (24 mg, 0,11 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (24 mg, 0,07 mmol), y ácido píválico (24 mg, 0,24 mmol), Na₂CO₃ (219 mg, 2,07 mmol) en DMA (10 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (PE/EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 9: Paso b

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4 H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0472]

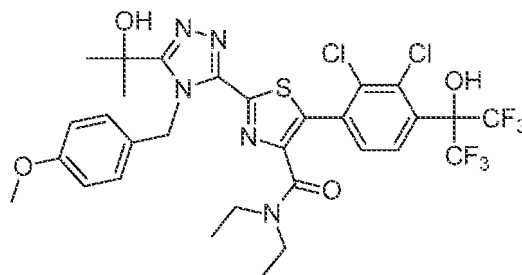


[0473] a una solución de 2-(2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)fenilo) 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (200 mg, 0,30 mmol, Ejemplo 9, Paso A) en H₂O (5 ml), se y acetonitrilo (15 ml) se añadieron TEMPO (94 mg, 0,60 mmol) y diacetato de yodobenceno (530 g, 1,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió H₂O (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título bruto como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo 9: Paso C

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-*N,N*-dietilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-carboxamida

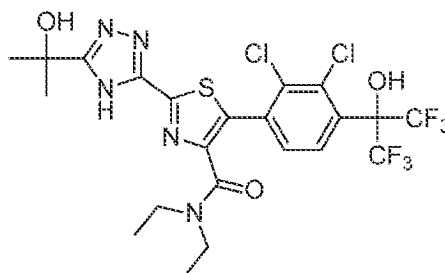
[0474]



[0475] Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (250 mg, Ejemplo 9 bruto, paso b), dietilamina (62 mg, 0,85 mmol) y HATU (232 mg, 0,610 mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,4 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 9: 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-*N,N*-dietilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0476]

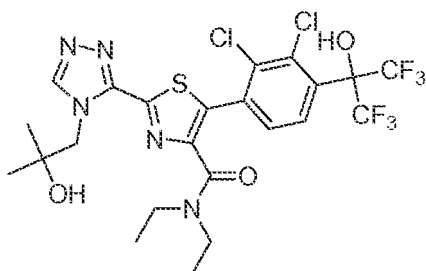


[0477] Una solución de 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-*N,N*-dietilo-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-carboxamida (150 mg, 0,20 mmol, Ejemplo 9, paso c) en una mezcla de TFA (2 ml) y DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 14,37 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H), 7,85-7,66 (br m, 2H), 3,37-3,24 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,07-0,95 (m, 6H). MS (ESI): m/z 620,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/1:

5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-*N,N*-dietilo-2-(4-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0478]

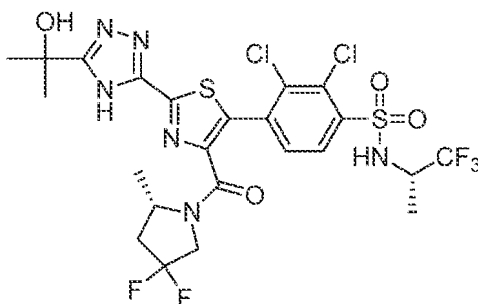


[0479] El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 9, empleando en paso a 1-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4*H*-1,2,4-triazol-4-ilo)-2-metilpropano-2-ol (Intermedio 7, paso c) en lugar de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol. No se realizó el paso final de desprotección de triazol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,95-7,63 (m, 2H), 4,73 (s, 2H) 3,52-3,47 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,20-1,06 (m, 6H). MS (ESI): m/z 634,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/2:

2,3-dicloro-4-(4-((*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0480]

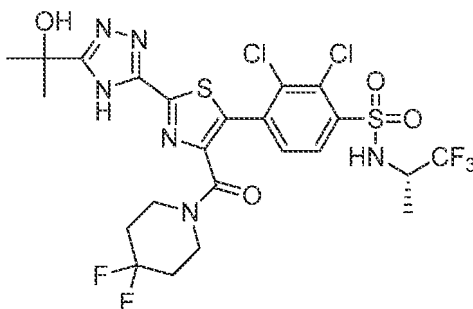


[0481] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 9, usando en el Paso a (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol y en el Paso c (*S*)-4,4-difluoro-2-clorhidrato de metilpirrolidina (Intermedio 14, paso b) en lugar de dietilamina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08-8,05 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 5,67-5,20 (br s, 1H), 4,91-4,44 (m, 1H), 4,15-3,86 (m, 3H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,87 (s, 6H), 1,41-1,14 (m, 6H). MS (ESI): m/z 677,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9/3:

(*S*)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0482]



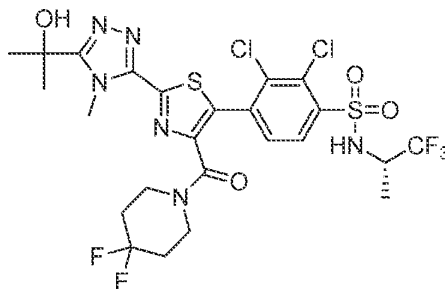
[0483] El compuesto del título se preparó como se describe para el síntesis del Ejemplo 9, usando en el Paso a (*S*)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol y en el Paso C4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 14,37 (br s, 1H), 9,20-9,18 (m, 1H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 4H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,27-1,22 (m, 3H). MS (ESI): m/z 677,0 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 9/4:**

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

10 **[0484]**

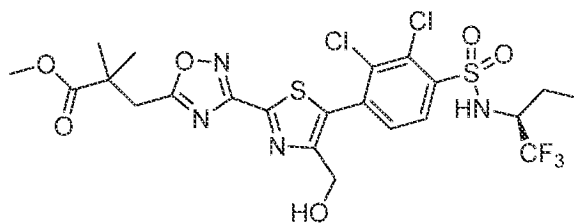


15
20
25 **[0485]** Se preparó El compuesto del título como se describe para la síntesis del Ejemplo 9, usando en el paso a 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol (Intermedio 6) y (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-(4-metoxibencilo)-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol y 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol y en el Paso c 4,4-difluoropiperidina en lugar de dietilamina. No se realizó el paso final de desprotección de triazol. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,00 (br s, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,25 (d, J = 5,6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 691,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: Paso a

35 **(S)-Metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato**

40 **[0486]**

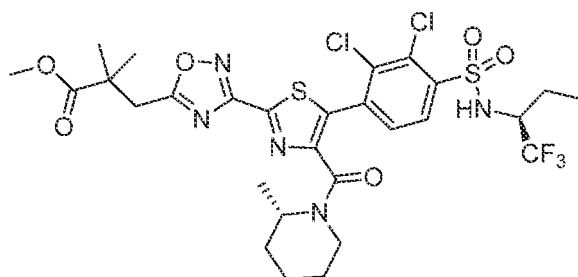


45
50 **[0487]** Una mezcla de metilo 3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (250 mg, 0,82 mmol, Intermedio 8, paso f), (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (340 mg, 0,86 mmol, Intermediario 12/4), Na_2CO_3 (360 mg, 2,58 mmol), $Pd(OAc)_2$ (70 mg, 0,30 mmol), $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (75 mg, 0,20 mmol), PivOH (30 mg, 0,30 mmol) y DMA (8 ml) se calentó bajo Ar a 88°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y H_2O y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep-TLC (EtOAc) para dar el título de compuesto como un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 10: Paso b

60 **Metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato**

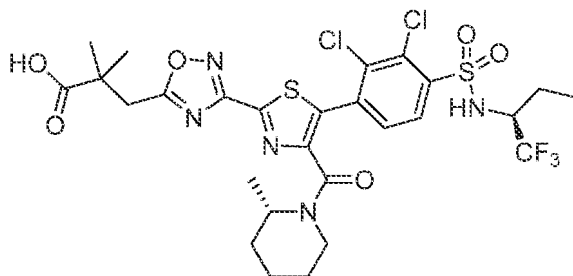
[0488]



[0489] Una mezcla de (S)-metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo))sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (100 mg, 0,16 mmol, Ejemplo 10, paso a), TEMPO (31 mg, 0,2 mmol), diacetato de yodobenceno (258 mg, 0,80 mmol), H₂O (5 ml) y MeCN (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con H₂O (15 ml), y extraído con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el Intermedio crudo como un sólido marrón, que se disolvió en DMF (10 ml). A la solución se le añadió (S)-2-metilpiperidina (30 mg, 0,3 mmol), HATU (125 mg, 0,329 mmol) y DIPEA (0,117 mL, 0,661 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se vertió en H₂O (120 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un amarillo sólido.

Ejemplo 10: 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0490]

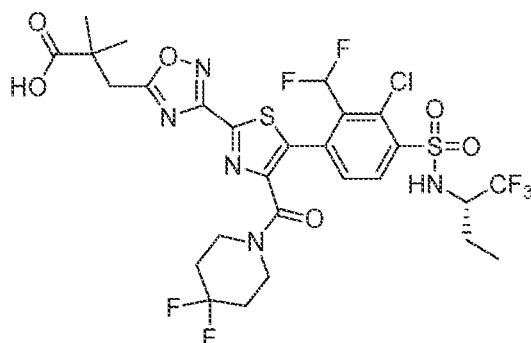


[0491] Una mezcla de metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (80 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 10, paso b), LiOH·H₂O (43 mg, 1,0 mmol), MeOH (2 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a sequedad, se disolvió en HCl acuoso (1 N, 10 ml), y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros): δ ppm 8,08-8,05 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 5,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,88-4,42 (br s, 0,6H), 4,45-4,42 (br s, 0,4H), 3,94-3,85 (m, 1,4H), 3,47-3,44 (m, 0,6H), 3,30 (s, 2H), 3,30-2,80 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,35-1,07 (m, 7H). MS (ESI): m/z 712,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 10/1:

(S)-3-(3-(5-(3-cloro-2-(difluorometilo)-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0492]

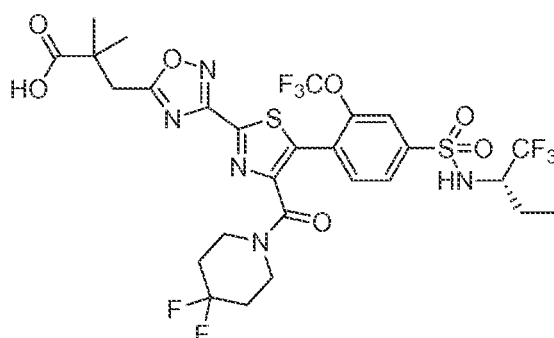


15 **[0493]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/14) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso b 4,4-difluoropiperidina en lugar de (S)-2-metilpiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 66,5 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,69 (br s, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,03-1,87 (m, 5H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,12-1,08 (m, 3H). MS (ESI): m/z 750,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10/2:

25 **(S)-3-(3-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-5-(4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)-2-(trifluorometoxi)fenilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico**

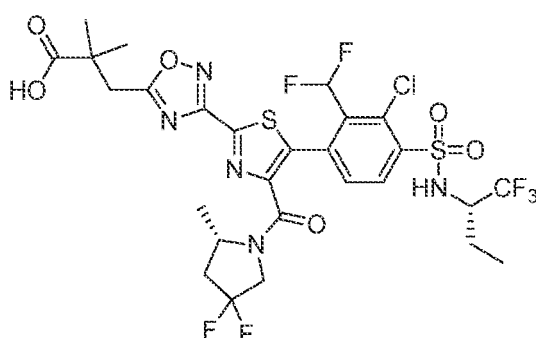
[0494]



30 **[0495]** El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el Paso a (S)-4-bromo N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)-3-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida (Intermedio 12/15) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y utilizando en el Paso b 4,4-difluoropiperidina en lugar de (S)-2-metilpiperidina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,99-7,90 (m, 3H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,04-1,88 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,70 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 750,3 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 10/3: 3-(3-(5-(3-cloro-2-(difluorometilo)-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico**

[0496]

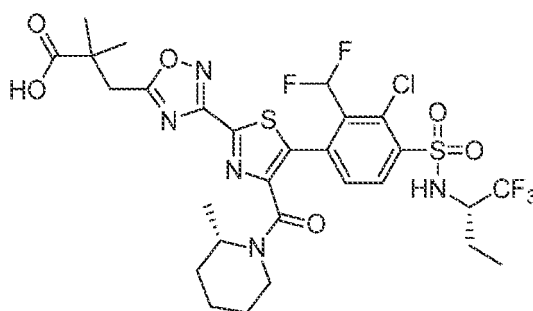


[0497] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/14) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida y usando en el paso b (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (Intermedio 14, paso b) en lugar de (S)-2-metilpiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros): δ 8,25-8,22 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,26-7,06 (m, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,45-3,85 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 3H). MS (ESI): m/z 750,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 10/4:

3-(3-(5-(3-cloro-2-(difluorometilo)-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoil)fenilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

15 [0498]

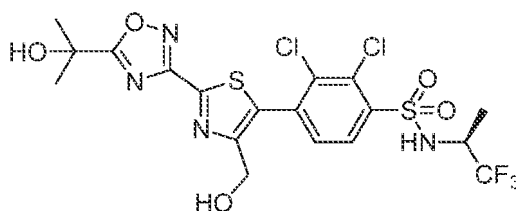


[0499] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el Paso a (S)-4-bromo-2-cloro-3-(difluorometilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/14) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros): δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,40-7,15 (m, 1H), 4,64 -3,51 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,00-2,74 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 7H), 1,28 (s, 6H), 1,15-1,01 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 728,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Paso a

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0500]



[0501] Una solución de 2-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propano-2-ol (105 mg, 0,435 mmol, Intermedia 9, paso b), (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (170 mg, 0,43 mmol, Intermedio 12/3), K₂CO₃ (120 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,10 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (20 mg, 0,058 mmol) y PivOH (10 mg, 0,086 mmol) en DMA (2 mL) agitado bajo argón a 95°C durante la noche. La solución 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 anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por prep-TLC para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

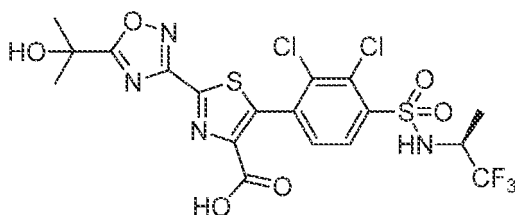
Ejemplo 11: Paso B

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoil)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0502]

5

10



[0503] A una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)thiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (110 mg, 0,19 mmol, Ejemplo 11, Paso A) en una mezcla de MeCN (5 ml) y H₂O (diacetato de yodobenceno ml) se añadieron 2,5 (250 mg, 0,78 mmol) y TEMPO (36 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

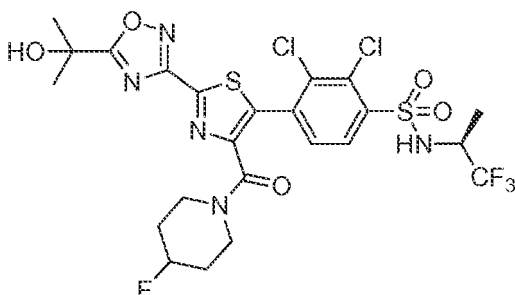
20 **Ejemplo 11: (S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)thiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

[0504]

25

30

35



[0505] A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) se añadieron tiazol-4-ácido carboxílico (95 mg, 0,17 mmol, Ejemplo 11, paso b) en DMA (3,0 ml) HATU (94 mg, 0,25 mmol) y TEA (50 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 08,10 a 08,08 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,94-4,81 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,92-1,69 (m, 10H), 1,44-1,40 (m, 3H). MS (ESI): m/z 660,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/1:

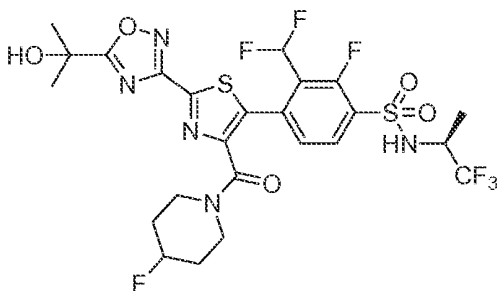
50 **(S)-3-(Difluorometilo)-2-fluoro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)thiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

[0506]

55

60

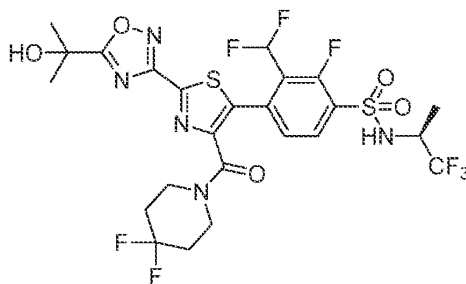
65



[0507] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el Paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida 4-fluoropiperidina (Intermedio 12/2) en su lugar (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07-8,05 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 53,0 Hz, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 10H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 660,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11/2: (S)-3-(Difluorometilo)-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0508]

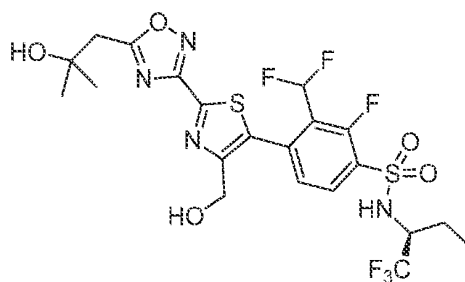


[0509] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 11, usando en el Paso a (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/2) en lugar (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida y 4,4-difluoropiperidina en lugar de 4-fluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,08-8,05 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 53,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 678,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: Paso a

(S)-3-(Difluorometilo)-2-fluoro-4-(2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0510]

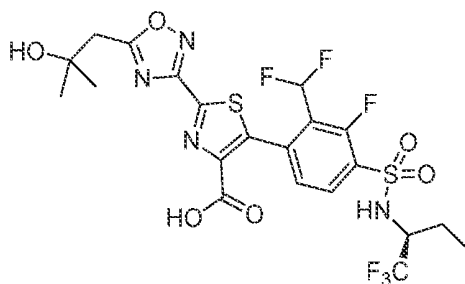


[0511] Una solución de 1-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2-metilpropano-2-ol (240 mg, 0,93 mmol, Intermedio 9/1), (S)-*N*-(4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluorofenilo)-1,1,1-trifluorobutano-2-sulfonamida (384 mg, 0,927 mmol, Intermedio 12/1, paso e), K₂CO₃ (128 mg, 0,926 mmol), Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,22 mmol), P(Cy)₃·HBF₄ (50 mg, 0,14 mmol) y PivOH (20 mg, 0,20 mmol) en DMA (3 ml) se agitó bajo Ar a 95°C durante la noche, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y H₂O, y la capa orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 12: Paso b

(S)-5-(2-(Difluorometilo)-3-fluoro-4-(*N*-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

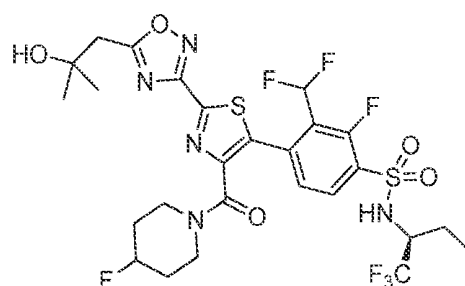
[0512]



[0513] A una solución de (S)-3-(difluorometilo)-2-fluoro-4-(2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (230 mg, 0,39 mmol, Ejemplo 12, Paso A) en una mezcla de MeCN (5 ml) y H₂O (2,5 ml) se añadieron diacetato de yodobenceno (250 mg, 0,78 mmol) y TEMPO (90 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 12: (S)-3-(Difluorometilo)-2-fluoro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

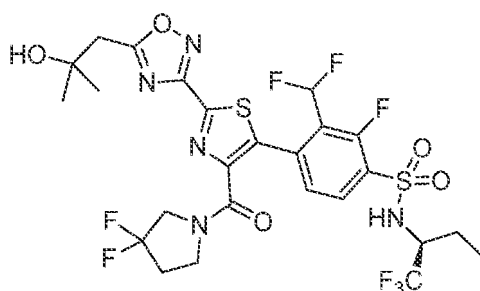
[0514]



[0515] A una solución de (S)-5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (100 mg, 0,17 mmol, Ejemplo 12, paso b) en DMA (3 ml) se añadieron HATU (94 mg, 0,25 mmol) y TEA (50 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió 4-fluoropiperidina (34 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se inactivó con H₂O, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,92 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,95-1,58 (m, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 688,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12/1: (S)-3-(Difluorometilo)-4-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida

[0516]

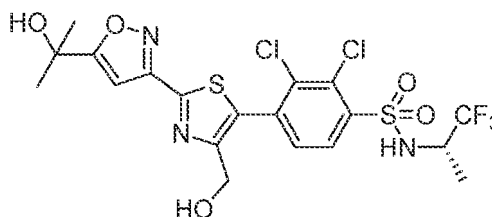


[0517] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 12, usando en el Paso final, 3,3-difluoropirrolidina en lugar de 4-fluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04 (dd, *J* = 7,6, 7,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 53,0, 5,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,91-3,74 (m, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 692,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: Paso a

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0518]

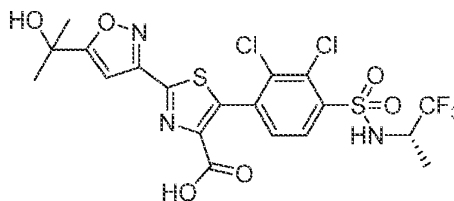


[0519] A una solución de 2-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)propano-2-ol (178 mg, 0,742 mmol, Intermedio 10, paso e), (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (300 mg, 0,723 mmol, Intermediario 12/3), y Na₂CO₃ (160 mg, 1,5 mmol) en DMA (3 ml) se añadieron P(Cy)₃·HBF₄ (55 mg, 0,15 mmol), PivOH (15 mg, 0,15 mmol) y Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,22 mmol) en una atmósfera de Ar. La solución se agitó a 95°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, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 13: Paso b

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0520]

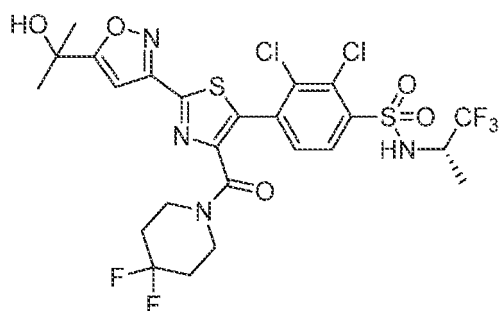


[0521] A una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (175 mg, 0,312 mmol, Ejemplo 13, Paso A) en una mezcla de MeCN (5 ml) y H₂O (diacetato ml) se añadieron 2,5 yodobenceno (386 mg, 1,20 mmol) y TEMPO (56 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 13

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0522]

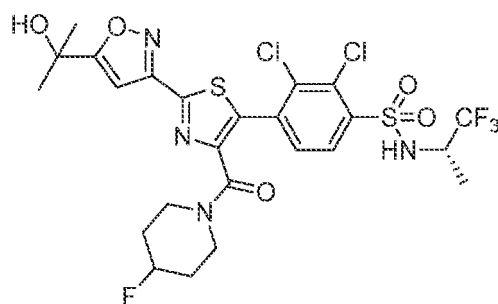


5
10
15
20
[0523] A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (95 mg, 0,17 mmol, Ejemplo 13, paso b) en DMA (3,0 ml) se añadieron HATU (94 mg, 0,25 mmol) y TEA (50 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se añadió 4,4-difluoropiperidina (44 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 676,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 13/1:

25
(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0524]

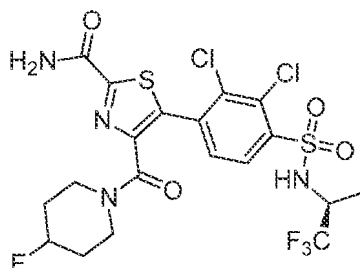


30
35
40
45
[0525] El compuesto del título fue preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 13, usando en el Paso final, 4- fluoropiperidina en lugar de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,95-4,79 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,66-3,44 (m, 3H), 1,94-1,70 (m, 10H) 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): 658,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: Paso a

50
(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxamida

[0526]



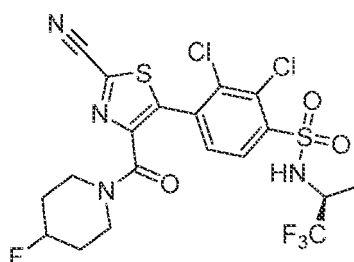
60
65

[0527] Una solución de potasio (S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato (400 mg, 0,65 mmol, preparado como se describe en WO2013/178362, Ejemplo 301, usando en el paso 2 4-fluoropiperidina en lugar de 4-metilpiperidina y en el Paso 3 (S)-4-bromo-2,3-dicloro-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (Intermedio 12/3) en lugar de 4-bromo-3-cloro-2-metilo-*N*-(*terc*-pentilo)bencenosulfonamida), HATU (177 mg, 1,31 mmol) y DIPEA (1,68 g, 13,0 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Luego se añadió NH₄Cl (348 mg, 6,5 mmol) y la solución se agitó durante otras 0,5 h, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el título compuesto como un sólido blanco.

Ejemplo 14: Paso B

(S)-2,3-dicloro-4-(2-ciano-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0528]

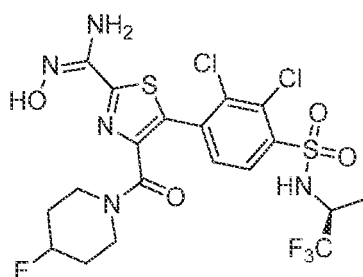


[0529] A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxamida (220 mg, 0,38 mmol, Ejemplo 14, paso a), y DIPEA (292 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (5 ml) una solución de TFAA (241 mg, 1,15 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco

Ejemplo 14: Paso C

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-*N'*-hidroxitiazol-2-carboximidamida

[0530]

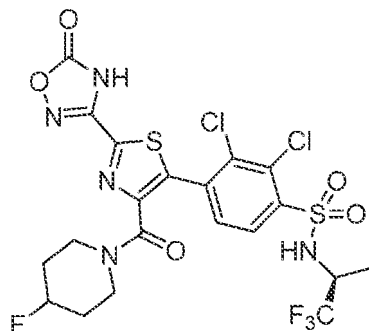


[0531] A una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(2-ciano-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (170 mg, 0,30 mmol, Ejemplo 14, paso b) en MeOH (5 ml) se añadieron TEA (303 mg, 3,00 mmol) y NH₂OH·HCl (42 mg, 0,60 mmol). La solución se calentó durante 3 h a reflujo y se concentró hasta sequedad. La adición de agua dio como resultado la formación de un sólido que se aisló por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 14:

(S)-2,3-dicloro-4-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-5-ilo)-*N*-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0532]

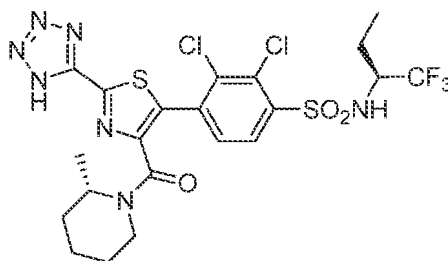


[0533] A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4-fluoropiperidina-1-carbonilo)-N'-hidroxitiazol-2-carboximidamida (120 mg, 0,20 mmol, Ejemplo 14, paso c), y se añadió trifosgeno (24 mg, 81 μ Mol) de TEA 113 mg, 1,07 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0°C. La solución se agitó durante 1 h, se diluyó con agua, se agitó durante otros 30 min y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (br s, 0,5H), 4,74 (br s, 0,5H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,56-3,55 (m, 3H), 1,80-1,75 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 3H). MS: *m/z* 616,0 [M-1].

Ejemplo 15:

2,3-dicloro-4-(4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)-2-(1H-tetrazol-5-ilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida

[0534]

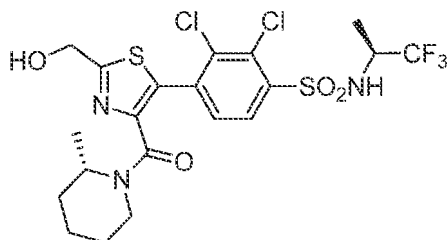


[0535] A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-ciano-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida (97 mg, 0,17 mmol, preparada como se describe para el Ejemplo 14, paso b, usando (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida (Intermedio 12/4) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida y (S)-2-metilpiperidina en lugar de 4-fluoropiperidina) en DMF (3 ml) se añadió NaN₃ (55 mg, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 0,6H), 4,28-4,25 (m, 0,4H), 4,01-3,90 (m, 0,4H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 0,6H), 3,11-2,99 (m, 0,6H), 2,85-2,73 (m, 0,4H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,58-0,92 (m, 10H), 0,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 612,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: Paso a

2,3-dicloro-4-(2-(hidroximetilo)-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0536]

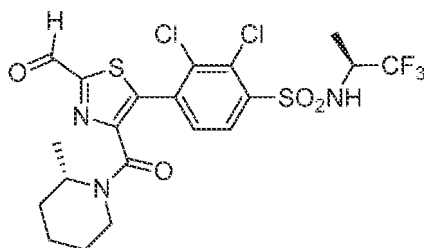


[0537] En una solución de 5-(2,3-dicloro-4-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo-4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-carboxilato (216 mg, 0,36 mmol, preparado como se describe para la síntesis del Ejemplo 1, paso c) usando en el Paso C (*S*)-2-metilpiperidina en lugar de dietilamina en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (34 mg, 0,90 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego la mezcla se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 16: Paso B

2,3-Dicloro-4-(2-formil-4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0538]

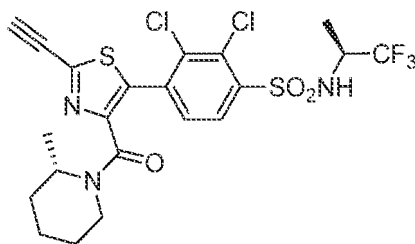


[0539] A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-(hidroximetilo)-4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (193 mg, 0,35 mmol, Ejemplo 16, Paso A) en acetona (5 ml) se añadió IBX (234 mg, 0,70 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 16: paso c

2,3-dicloro-4-(2-etinilo-4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida

[0540]

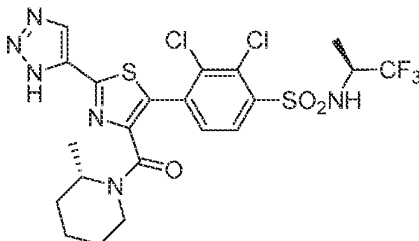


[0541] A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-formil-4-((*S*)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (171 mg, 0,31 mmol, Ejemplo 16, paso b) en MeOH (10 ml) se añadió dimetil (1-diazo-2-oxopropilo)fosfonato (89 mg, 0,47 mmol) y K₂CO₃ (65 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Luego la mezcla se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 16:

5 **2,3-dicloro-4-(4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)-2-(1H-1,2,3-triazol-5-ilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

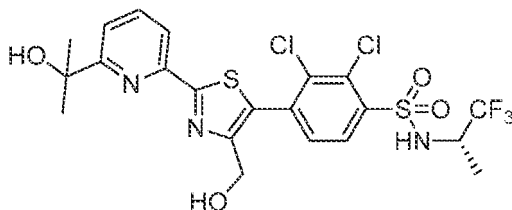
[0542]



20 **[0543]** A una solución de 2,3-dicloro-4-(2-etinilo-4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (70 mg, 0,13 mmol, Ejemplo 16, paso c) en DMF (2 ml) se añadió NaN₃ (42 mg, 0,65 mmol) y NH₄Cl (41 mg, 0,65 mmol), la mezcla se agitó a 100°C durante la noche, a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,42-8,40 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 0,6H), 4,24-4,36 (m, 0,4H), 4,13-4,06 (m, 1,4H), 3,62-3,56 (m, 0,6H), 3,16-3,04 (m, 0,6H), 2,96-2,84 (m, 0,4H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,25-1,17 (m, 4H). MS (ESI): m/z 597,1 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 17: Paso a (S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida**

[0544]

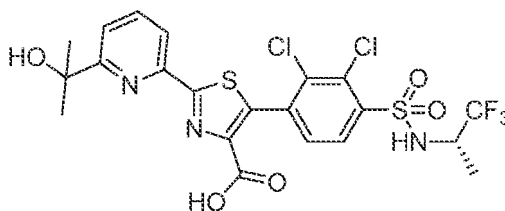


45 **[0545]** A una solución de 2-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol (74 mg, 0,29 mmol, Intermedio 11, paso f), (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (139 mg, 0,347 mmol, Intermedio 12/3) y K₂CO₃ (80 mg, 0,58 mmol) en DMA (5 ml) se añadieron P(Cy)₃•BF₄ (12 mg, 0,032 mmol), PivOH (10 mg, 0,10 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,067 mmol) bajo Ar. La solución se agitó a 95°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 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo amarillo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 17: Paso b

55 **(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico**

[0546]

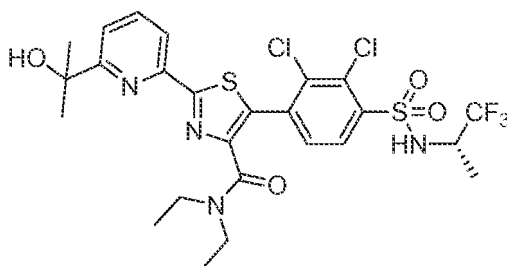


[0547] A una solución de (S)-2,3-dicloro-4-(4-(hidroximetilo)-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida (125 mg, 0,219 mmol, Ejemplo 17, Paso A) en una mezcla de MeCN (8 ml) y H₂O (4 ml) se añadieron TEMPO (151 mg, 1,10 mmol) y diacetato de yodobenceno (354 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 17:

(S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

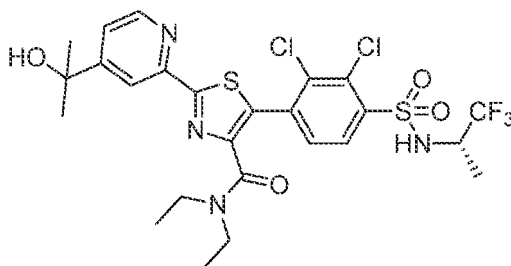
[0548]



[0549] A una solución de (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (104 mg, 0,178 mmol, Ejemplo 17, paso b), HATU (103 mg, 0,271 mmol) y TEA (46 mg, 0,45 mmol) en DMA (5 ml) se añadió dietilamina (16 mg, 0,22 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad, y el residuo amarillo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J₁ = J₂ = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,10 (m, 6H). MS (ESI): m/z 639,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 17/1: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(4-(2-hidroxiopropano-2-ilo)piridina-2-ilo)tiazol-4-carboxamida

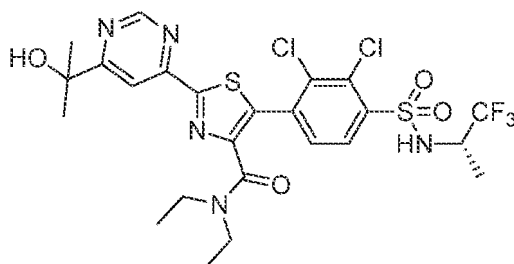
[0550]



[0551] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 17, usando en el Paso a 2-(2-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-4-ilo)propano-2-ol (Intermedio 11/1, paso b) en lugar de 2-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 639,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 17/2: (S)-5-(2,3-dicloro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-N,N-dietil-2-(6-(2-hidroxiopropano-2-ilo)pirimidina-4-ilo)tiazol-4-carboxamida

[0552]

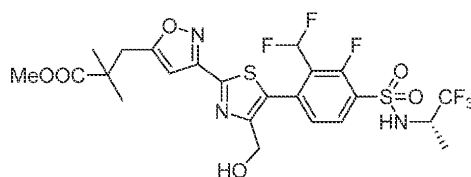


[0553] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 17, usando en el Paso a 2-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)pirimidina-4-ilo)propano-2-ol (Intermedio 11/2, paso b) en lugar de 2-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)propano-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,18 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,41 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,14-1,10 (m, 6H). MS (ESI): m/z 640,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: paso a

(S)-Metilo 3-(3-(5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

[0554]

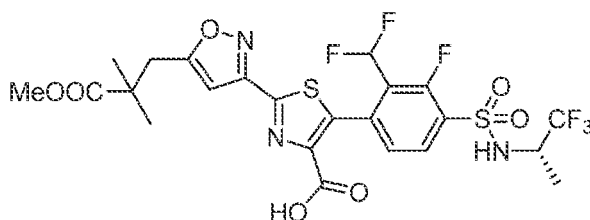


[0555] A una solución de metilo 3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (266 mg, 0,90 mmol, Intermedio 10/1), (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida (360 mg, 0,90 mmol, Intermediario 12/2) y Na₂CO₃ (160 mg, 1,5 mmol) en DMA (3 ml) se añadió P(Cy)₃·HBF₄ (80 mg, 0,22 mmol), PivOH (20 mg, 0,20 mmol) y Pd(OAc)₂ (80 mg, 0,36 mmol) bajo Ar. La solución se agitó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 18: Paso b

(S)-5-(2-(Difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0556]



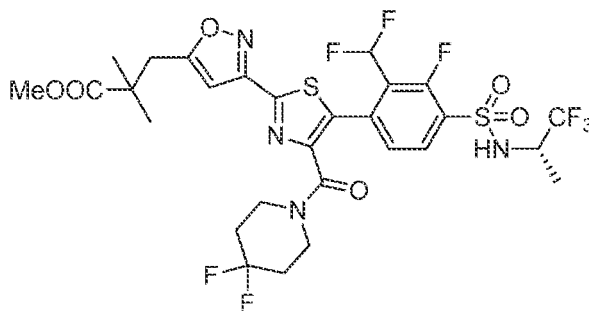
[0557] A una solución de (S)-metilo 3-(3-(5-(5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (232 mg, 0,38 mmol, Ejemplo 18, Paso A) en MeCN/H₂O (7,5 ml, 2: se añadió 1) de diacetato de yodobenceno (386 mg, 1,20 mmol) y TEMPO (70 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró

y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 18: paso c

(S)-Metilo 3-(3-(5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

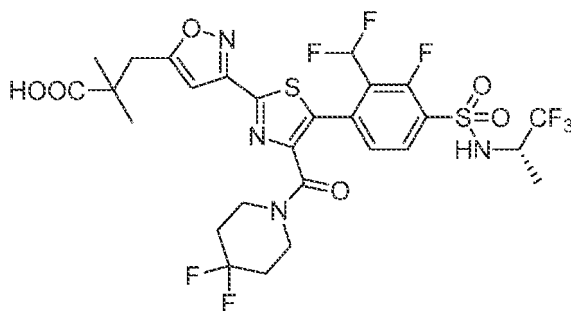
[0558]



[0559] A una solución de (S)-5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)isoxazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (100 mg, 0,16 mmol, Ejemplo 18, paso b) en DMA (3,0 mL) se añadió HATU (94 mg, 0,25 mmol) y TEA (50 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4,4-difluoropiperidina (44 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 18: (S)-3-(3-(5-(2-(Difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0560]

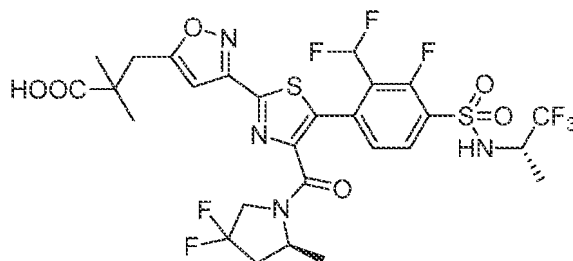


[0561] Una mezcla de (S)-metilo 3-(3-(5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (95 mg, 0,13 mmol, Ejemplo 18, paso c), LiOH·H₂O (1 mg, 0,02 mmol) en metanol/H₂O (3 ml, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió HCl acuoso 1 M (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (8 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,05-8,02 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 53,0Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (s, 6H). MS (ESI): m/z 719,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18/1:

3-(3-(4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0562]

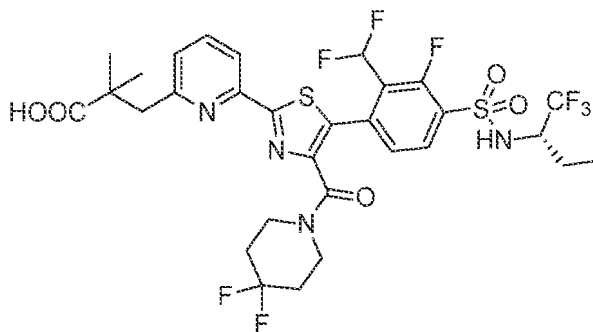


[0563] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 18, usando en el Paso c (S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina clorhidrato (Intermedio 14, paso b) en lugar de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04-8,01 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,94-6,63 (m, 2H), 4,95-4,46 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,31 (m, 9H). MS (ESI): m/z 719,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19:

(S)-3-(6-(5-(2-(Difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

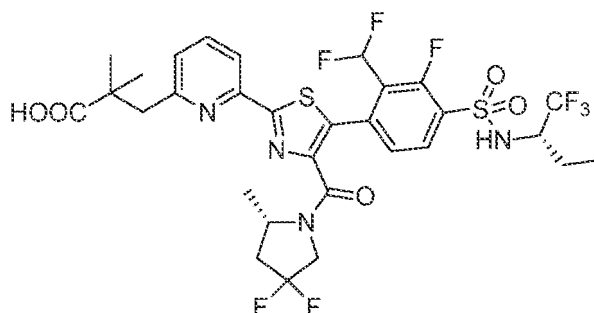
[0564]



[0565] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 18, utilizando en el paso a 3-(6-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (Intermedio 17, paso d) en lugar de 3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)isoxazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato y uso en el Paso final (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)benzenosulfonamida (Intermedio 12/1, paso e) en lugar de (S)-4-bromo-3-(difluorometilo)-2-fluoro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,02-7,96 (m, 2H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 52,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H) MS (ESI): m/z 743,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19/1: 3-(6-(4-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carbonilo)-5-(2-(difluorometilo)-3-fluoro-4-(N-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)sulfamoilo)fenilo)tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

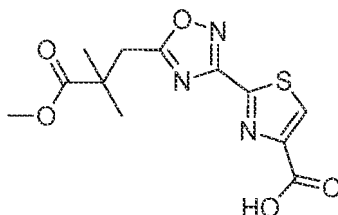
[0566]



[0567] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 19, usando en el Paso de acoplamiento de amida (S)-4,4-difluoro-2-clorhidrato de metilpirrolidina (Intermedio 14, paso b) en lugar de 4,4-difluoropiperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04-7,97 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,77 (t, J = 52,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,31-3,87 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,26-1,05 (m, 3H). MS (ESI): m/z 743,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Paso a**2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico**

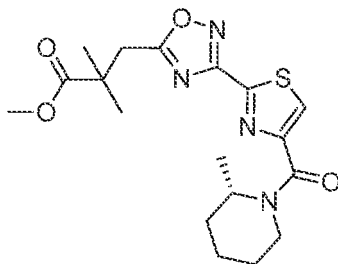
[0568]



[0569] A una solución de metilo 3-(3-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (1,3 g, 4,4 mmol, Intermedio 8, paso f) en CH₃CN/H₂O (60 ml, 5: 1) se añadió TEMPO (690 mg, 4,4 mmol) y yodobenceno diacetato de (2,8 g, 8,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 20: Paso B**(S)-Metilo 2,2-dimetilo-3-(3-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato**

[0570]

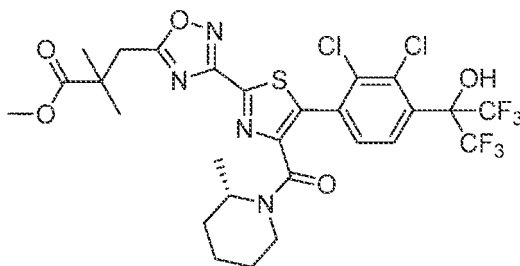


[0571] A una solución de 2-(5-(3-metoxi-2,2-dimetilo-3-oxopropilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (300 mg, 0,97 mmol, Ejemplo 20, Paso A) en DCM (10 ml) se añadió HATU (366 mg, 1,06 mmol) y DIEA (374 mg, 2,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió hidrocloreuro de (S)-2-metilpiperidina (130 mg, 0,965 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-TLC para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Ejemplo 20: paso c

(S)-Metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato

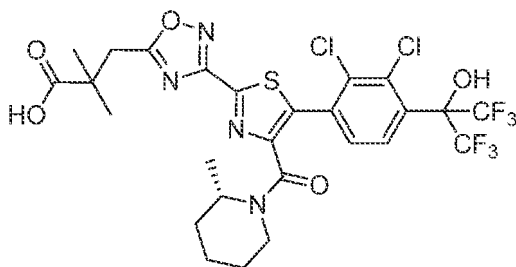
[0572]



[0573] Una solución de (S)-metilo 2,2-dimetilo-3-(3-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato (110 mg, 0,28 mmol, Ejemplo 20, paso b), 2-(4-bromo-2,3-diclorofenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (109 mg, 0,28 mmol, Intermedio 13, paso b), KOAc (55 mg, 0,56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,056 mmol) en DMF (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó a 120 °C durante la noche. La solución resultante se enfrió a ta, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 20: (S)-3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0574]



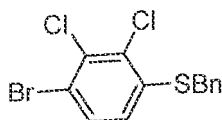
[0575] A una solución de (S)-metilo 3-(3-(5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-4-(2-metilpiperidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-dimetilpropanoato (77 mg, 0,11 mmol, Ejemplo 20,

paso c) en THF/H₂O (4 ml, 3:1) se añadió LiOH·H₂O (12 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con H₂O. Se añadió 1 M HCl acuoso para acidificar a pH = 3-4 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 a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,25 (br s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 4,65-3,90 (m, 2H), 3,50 -3,34 (m, 2H), 3,20-2,70 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 5H), 1,28-1,23 (m, 6H), 1,11-1,05 (m, 5H). MS (ESI): m/z 689,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: Paso a

Bencilo(4-bromo-2,3-diclorofenilo)sulfano

[0576]

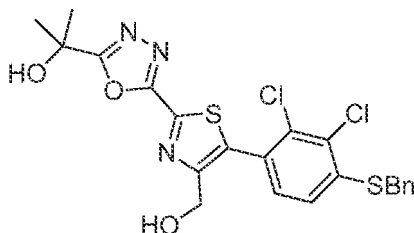


[0577] A una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-4-yodobenceno (2,6 g, 7,5 mmol), y DIPEA (1,45 g, 11,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (357 mg, 0,75 mmol) y Pd₂(dba)₃ (686 mg, 0,75 mmol) bajo Ar y la mezcla se calentó a 80°C. Se añadió bencilo mercaptano (1,12 g, 9,0 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche, se enfrió a ta, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 50: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 21: Paso b

2-(5-(4-(Benciltio)-2,3-diclorofenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol

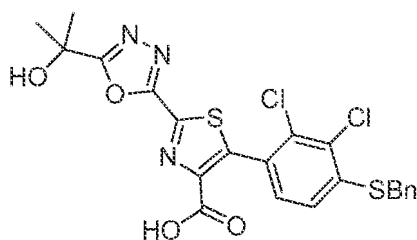
[0578]



[0579] A una solución de bencilo (4-bromo-2,3-diclorofenilo)sulfano (197 mg, 0,75 mmol, Ejemplo 21, paso a), 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (180 mg, 0,75 mmol, Intermedio 3, paso c), y Na₂CO₃ P se añadieron (199 mg, 1,88 mmol) en DMA (5 ml) (Cy) 3·HBF₄ (18 mg, 0,05 mmol), PivOH (16 mg, 0,16 mmol) y Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmol) bajo Ar. La solución se agitó a 95°C durante la noche, se enfrió a ta, se repartió entre EtOAc y H₂O, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 21: Paso c 5-(4-(benciltio)-2,3-diclorofenilo)-2-(5-(2-hidroxipropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0580]

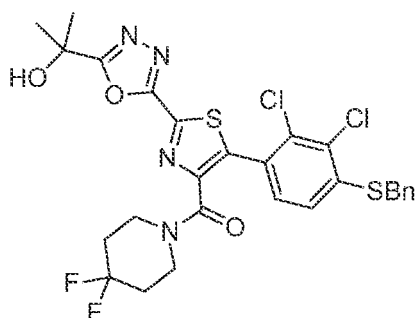


[0581] A una solución de 2-(5-(4-(benziltio)-2,3-diclorofenilo)-4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)propano-2-ol (220 mg, 0,43 mmol, Ejemplo 21, paso b) en una mezcla de MeCN/agua (2: 1, 15 ml) se añadió TEMPO (146 mg, 1,08 mmol) y diacetato de yodobenceno (346 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 21: paso d

(5-(4-(benziltio)-2,3-diclorofenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona

[0582]

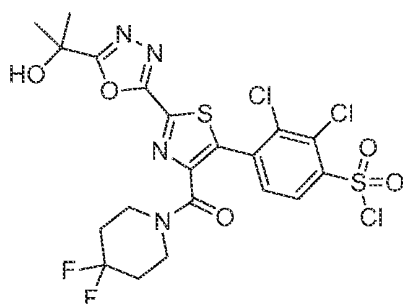


[0583] A una solución de 5-(4-(benziltio)-2,3-diclorofenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (193 mg, 0,370 mmol, Ejemplo 21, paso c), HATU (211 mg, 0,555 mmol), TEA (93 mg, 0,93 mmol), en DMA (5 ml) se añadió 4,4-difluoropiperidina (53 mg, 0,44 mmol) y la solución se agitó a ta durante 10 min, se repartió entre EtOAc y H₂O, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 21: paso e

2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)benzeno-1-cloruro de sulfonilo

[0584]

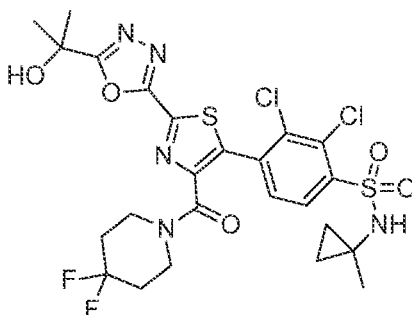


[0585] A una solución de (5-(4-(benciltio)-2,3-diclorofenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona (170 mg, 0,27 mmol, Ejemplo 21, paso d) en DCM (5 ml) se añadió dicloruro de sulfurilo (72 mg, 0,54 mmol) a -10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se diluyó con agua con hielo y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua con hielo, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo 21:

2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-(1-metilciclopropilo)benzenosulfonamida

[0586]

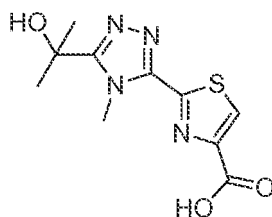


[0587] A una solución de 2,3-dicloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)benzeno-1-cloruro de sulfonilo (133 mg, 0,220 mmol, Ejemplo 21, paso e), se añadió DMAP (4 mg, 30 μmol) y DIPEA (43 mg, 0,33 mmol) en DCM (3 ml) 1-metilciclopropanamina (19 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con H_2O , y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,79 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,06-1,97 (m, 4H), 1,81 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 0,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 0,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H). MS (ESI): m/z 636,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22: Paso a

2-(5-(2-Hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico

[0588]



[0589] A una solución de 2-(5-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)propano-2-ol (204 mg, 0,80 mmol, Intermedio 6) en acetonitrilo/ H_2O (13 ml, 3: se añadió 1) TEMPO (125 mg, 0,80 mmol) y yodobenceno diacetato (958 mg, 2,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se basificó con solución saturada acuosa de Na_2CO_3 a $\text{pH} = 11$ y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 6 M a $\text{pH} = 3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

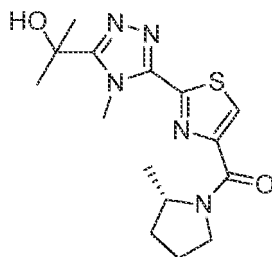
Ejemplo 22: Paso b

(S)-2-(5-(2-Hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)(2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0590]

5

10



15

20

[0591] A una solución de 2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ácido carboxílico (168 mg, 0,626 mmol, Ejemplo 22, Paso A) en DMF anhidro (5,0 mL) se añadió (S)-2-clorhidrato de metilpirrolidina (85 mg, 0,70 mmol) y DIEA (260 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadió HATU (270 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h. La solución se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 22:

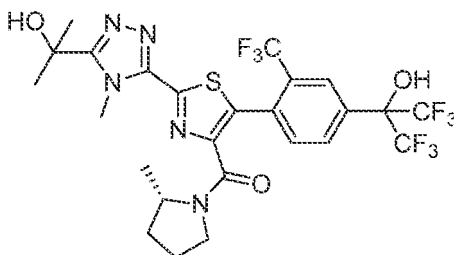
25

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-(trifluorometilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)(2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0592]

30

35



40

45

50

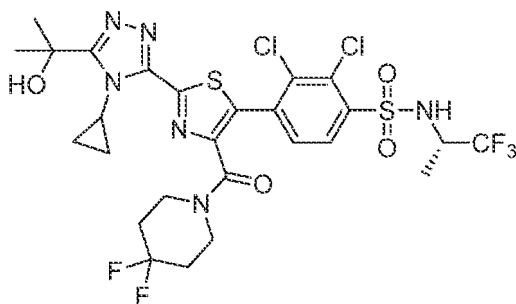
[0593] A una solución de (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (165 mg, 0,49 mmol, Ejemplo 22, paso b) en 3,0 ml de DMF se añadió 2-(4-bromo-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (274 mg, 0,70 mmol, Intermedio 18, paso e), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) y KOAc (141 mg, 1,50 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1:1) seguido de prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO *d* 6): δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,10-1,05 (m, 3H). MS (ESI): m/z 646,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23:

55

(S)-2,3-dicloro-4-(2-(4-ciclopropilo-5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)tiazol-5-ilo)-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

[0594]

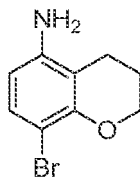


[0595] A un tubo de vidrio se le añadió una mezcla de 2,3-dicloro-4-[4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-[5-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo]tiazol-5-ilo]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etilo]bencenosulfonamida (102 mg, 0,15 mmol, Ejemplo 4/4), ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (21 mg, 0,11 mmol), ciclopropilamina (0,33 ml, 4,8 mmol) y metanol (2,5 ml). El tubo se selló y se calentó a 65°C. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió a 23°C y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y luego la solución se filtró a través de un filtro con punta de jeringa. El filtrado se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto de mosaico como un sólido blanco después de la liofilización. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,14 a 4,3 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 2,07 -1,86 (m, 10H), 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,30 -1,24 (m, 2H), 1,20 -1,14 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 717,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: Paso a

8-Bromocroman-5-amina

[0596]

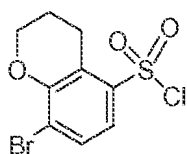


[0597] A una mezcla de croman-5-amina (1,0 g, 6,7 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió NBS (1,19 g, 6,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 20: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

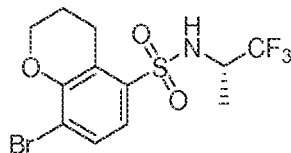
Ejemplo 24: Paso B

8-Bromocroman-5-cloruro de sulfonilo

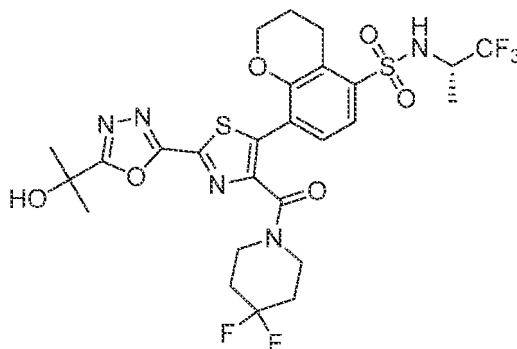
[0598]



[0599] Una mezcla de 8-bromocroman-5-amina (400 mg, 1,75 mmol, Ejemplo 24, paso a), HCl concentrado (6 ml) y HOAc (2 ml) se agitó a ta durante 18 h, después se añadió a una solución de NaNO₂ (138 mg, 2,0 mmol) en H₂O (0,5 mL) a -10°C. La mezcla resultante se agitó a -10-0°C durante 1 h. Mientras tanto, se colocó una mezcla de SO₂, AcOH, CuCl y CuCl₂ en AcOH (6 ml) en un matraz de 50 ml y se enfrió a 0°C. La mezcla de diazotación se añadió luego gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se añadió a agua fría (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

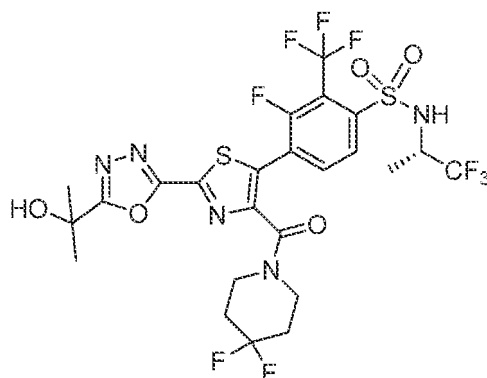
Ejemplo 24: paso c**(S)-8-Bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)croman-5-sulfonamida****[0600]**

[0601] Una solución de cloruro de 8-bromocroman-5-sulfonilo (100 mg, 0,83 mmol, Ejemplo 24, paso b) y (S)-1,1,1-clorhidrato de trifluoropropano-2-amina (136 mg, 1,2 mmol) en piridina (3 ml) en un matraz de 50 ml. a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 1:15) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 24:**8-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo) croman-5-sulfonamida****[0602]**

[0603] Una mezcla de (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (93 mg, 0,26 mmol, Intermedio 4, paso d), (S)-8-bromo-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo) croman-5-sulfonamida (100 mg, 0,26 mmol, Ejemplo 24, paso c), ácido pivalico (10 mg, 0,1 mmol), di(1-adamantil)-N-butilfosfina (19 mg, 0,05 mmol) y K_2CO_3 (98 mg, 0,5 mmol) en DMA (8 mL) en un matraz de 100 ml de fondo redondo se le añadió $Pd(OAc)_2$ (6,7 mg, 0,03 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó a 110°C durante 5 h, luego se concentró a sequedad. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 30:1 a 10:1) para dar el sólido que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep (ACN- H_2O , 45-55,0,1% de TFA) a dar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,81 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,76 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,10 -1,95 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 666,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25:**4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-3-fluoro-2-(trifluorometilo)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida****[0604]**



[0605] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 24, usando en el paso una 3-fluoro-2-(trifluorometilo)benzenamina en lugar de croman-5-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 695,5 [M+H]⁺.

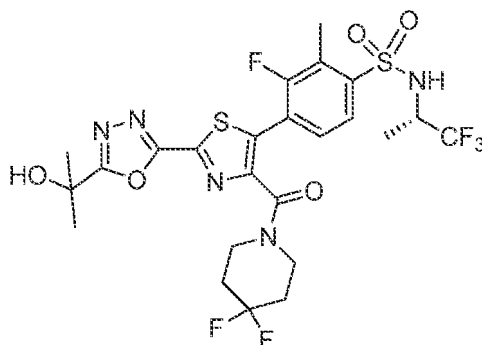
20

Ejemplo 26:

4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-3-fluoro-2-metilo-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

25

[0606]



[0607] El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis del Ejemplo 24, usando en el paso una 3-fluoro-2-metilbenzenamina en lugar de croman-5-amina. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,65-1,64 (m, 6H), 1,19 (brs, 3H). MS (ESI): *m/z* 641,9 [M+H]⁺.

45

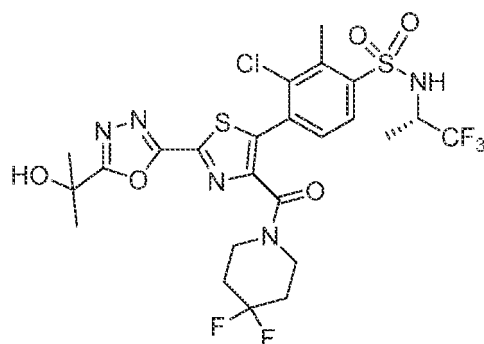
Ejemplo 27:

3-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-5-ilo)-2-metilo-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)benzenosulfonamida

50

[0608]

55

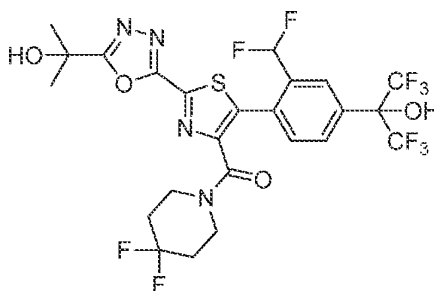


5
10
15 **[0609]** Se preparó el compuesto del título como se describe para la síntesis del Ejemplo 24, usando en el Paso a 3-cloro-2-metilbencenammina en lugar de croman-5-amina. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,90 (br s, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 657,9 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 28**

(5-(2-(difluorometilo)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (4,4-difluoropiperidina-1-ilo)metanona

25 **[0610]**

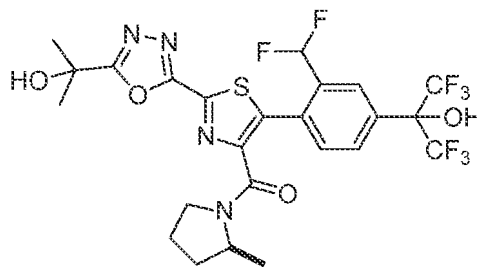


30
35
40 **[0611]** Butironitrilo (2 ml) que ha sido rociado con argón durante 1 h se añadió a una mezcla de (4,4-difluoropiperidina-1-ilo) (2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo)metanona (116 mg, 0,324 mmol, Intermedio 4, paso d), 2-(4-bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (172 mg, 0,461 mmol, Intermedio 23), KOAc (0,066 g, 0,672 mmol), ácido pivalico (17 mg, 0,17 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (27mg, 0,07 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 25 minutos. Luego se añadió Pd(OAc)₂ (16,2 mg, 0,072 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se roció con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla se colocó en un bloque de calentamiento ya a 100°C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (0 a 60% de EtOAc en DCM). La purificación adicional por FCC sobre gel de sílice (0 a 5% de MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92-6,70 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 4H), 1,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 650,5 [M+H]⁺.

55 **Ejemplo 29**

(S)-(5-(2-(difluorometilo)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpiperidina-1-ilo)metanona

60 **[0612]**



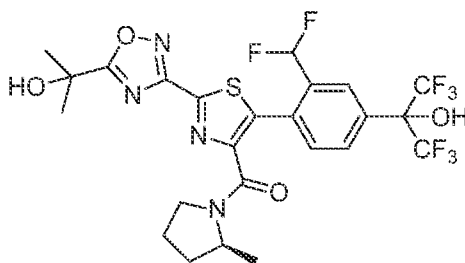
5
10
15
20
25

[0613] Se añadió butironitrilo (1,9 ml) que se había rociado con argón durante 1 h a una mezcla de (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-5-metiltiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (100 mg, 0,310 mmol, Intermedio 4/1, paso b), 2-(4-bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (165 mg, 0,442 mmol, Intermedio 23), K_2CO_3 (0,17 g, 1,2 mmol) y ácido pivalico (13 mg, 0,12 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 25 minutos. Luego se añadieron Pd_2dba_3 (42,6 mg, 0,046 mmol) y butilo-di-1-adamantilo fosfina (35,1 mg, 0,093 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la mezcla se roció con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla se colocó en un bloque de calentamiento ya a 100°C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (0 a 60% EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto del título 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13-8,06 (m, 1H), 7,88 7,84 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,04 - 6,69 (m, 1H), 4,63-4,05 (m, 1,3H), 4,27 - 4,13 (m, 0,7H), 3,69 - 3,42 (m, 2H), 2,71 -2,69 (m, 1H), 2,12 -1,72 (m, 8H), 1,72 -1,43 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 615,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

30 (S)-5-(2-(difluorometilo)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0614]



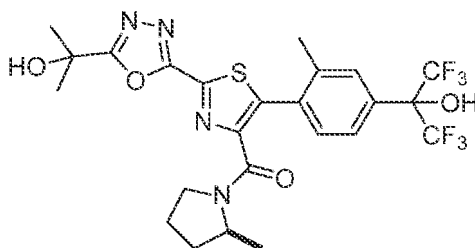
35
40
45
50

[0615] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 29, usando (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)(2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (Intermedio 24) en lugar de (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-5-metiltiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,06 - 6,69 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 0,4H), 4,57 - 4,46 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 0,6H), 3,74 - 3,69 (m, 0,7H), 3,61 - 3,44 (m, 1,3H), 2,81 - 2,80 (m, 1H), 2,16-1,71 (m, 8H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 615,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

55 (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-metilfenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0616]

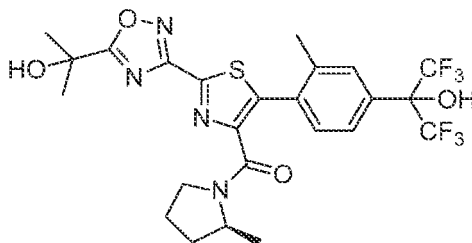


[0617] Un vial secado al horno bajo nitrógeno, se cargó con (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (105 mg, 0,33 mmol, Intermedio 4/1, paso b), 2-(4-bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (100 mg, 0,3 mmol, Intermedio 22), K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol), ácido pivalico (12 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41 mg, 0,045 mmol), di-(1-adamantil)-N-butilfosfina (34 mg, 0,089 mmol) y butironitrilo (1,85 mL). La solución resultante se agitó durante 16,5 ha 100°C. La mezcla de reacción se enfrió luego a la temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/DCM = 0/100 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 5,09 - 4,77 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,59 - 3,01 (m, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 3H), 2,03 -1,95 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 6H), 1,71 -1,66 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 579,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-metilfenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0618]



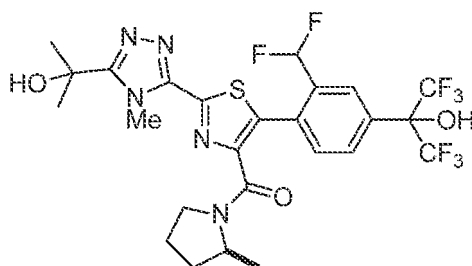
[0619] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31, usando (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (Intermedio 24) en lugar de (S)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 4,74 - 4,47 (m, 1H), 4,40-4,17 (m, 1H), 3,59 - 3,01 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,03 -1,94 (m, 1H), 1,86 -1,80 (m, 1H), 1,78 -1,75 (m, 6H), 1,75 -1,70 (m, 1H), 1,61 -1,44 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 579,0 $[M+H]^+$.

[0620] Los compuestos del Ejemplo 33-40 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

Ejemplo 33

(S)-5-(2-(Difluorometilo)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0621]

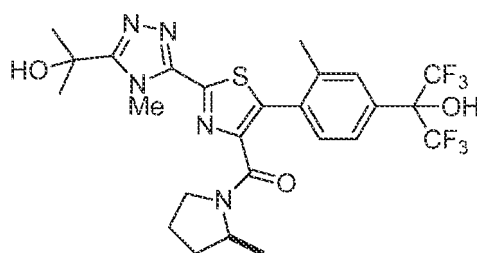


[0622] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 9/4, usando en el Paso a 2-(4-bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 23) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida y en el paso c (S)-2-metilpirrolidina en lugar de 4,4-difluoropiperidina.

Ejemplo 34

(S)-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-metilfenilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0623]

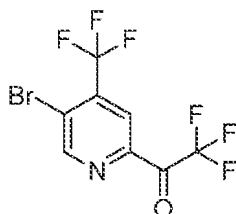


[0624] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 9/4, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 22) en su lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida y en el Paso C(S)-2-metilpirrolidina en lugar de 4,4-difluoropiperidina.

Ejemplo 35: Paso a

1-(5-Bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2,2,2-trifluoroetanona

[0625]

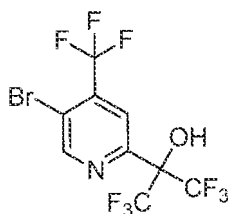


[0626] Una solución de 5-bromo-2-yodo-4-La (trifluorometilo)piridina (3,5 g, 9,95 mmol) en tolueno (30 ml) se enfría a -78°C . Luego, se agrega n-BuLi (4,14 ml, 9,95 mmol, 2,5 M en THF) y la mezcla resultante se agita a -78°C durante 30 minutos. Luego se agrega 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,7 g, 11,94 mmol) y la mezcla se agita a -78°C durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), después se puede diluir con salmuera y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinan, luego se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se concentran hasta sequedad. El residuo se puede purificar por FCC sobre gel de sílice (EtOAc/PE = 1/50 a 1/20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Ejemplo 35: paso b

2-(5-Bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol

[0627]

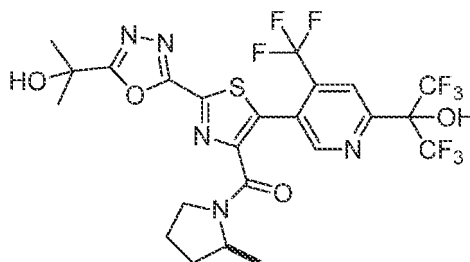


[0628] Una solución de 1-(5-bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2,2,2-trifluoroetanol (1,2 g, 3,73 mmol, Intermedio 23, paso a) y TMSCF_3 (2,65 g, 18,64 mmol) en EtOH anhidro (20 ml) se enfría a -10°C . Luego, se agrega una solución de TBAF (974 mg, 3,73 mmol) en THF (10 mL) seguido inmediatamente por la adición de HCl acuoso 1 N (6 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se reparte entre NaHCO_3 acuosa saturada (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml), luego se combinan las capas orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y concentran hasta sequedad. El residuo se puede purificar por FCC sobre gel de sílice (PE) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 35

(S)-(5-(6-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0629]

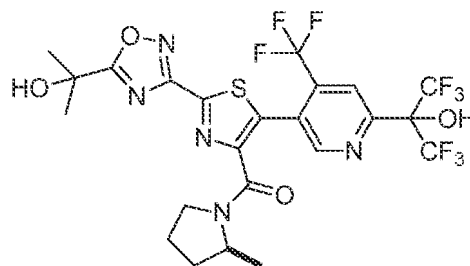


[0630] El compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 31, usando 2-(5-bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Ejemplo 35, paso b) en lugar de 2-(4-bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol.

Ejemplo 36

(S)-(5-(6-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0631]

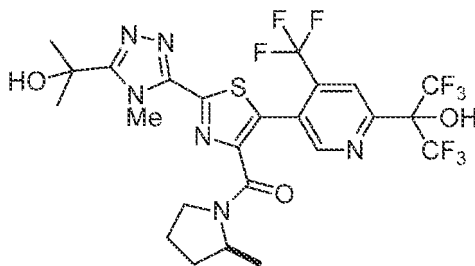


[0632] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 31, usando (S)-(2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona (Intermedio 24) en lugar de (S)-(2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo))-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona y 2-(5-bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Ejemplo 35, paso b) en lugar de 2-(4-bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol.

Ejemplo 37

(S)-(5-(6-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-2-(5-(2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tiazol-4-ilo) (2-metilpirrolidina-1-ilo)metanona

[0633]

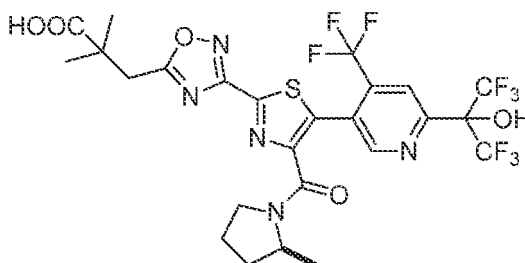


[0634] El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 9/4, usando en el Paso a 2-(5-bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Ejemplo 35, paso b) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)bencenosulfonamida y en paso c(S)-2-metilpirrolidina en lugar de 4,4-difluoropiperidina.

Ejemplo 38

(S)-3-(3-(5-(6-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-4-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0635]

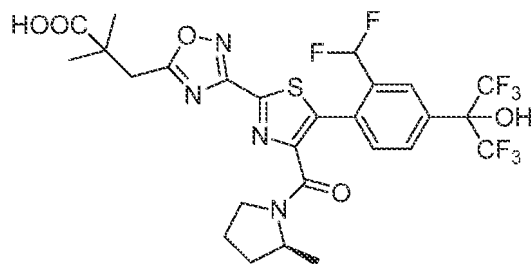


El compuesto del título se puede preparar como descrito para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el paso un 2-(5-bromo-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Ejemplo 35, paso b) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida y usando en el paso b (S)-2-metilpirrolidina en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

Ejemplo 39

(S)-3-(3-(5-(2-(Difluorometilo)-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)fenilo)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0636]

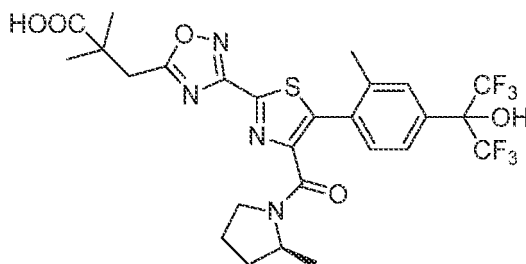


[0637] El compuesto del título se puede preparar como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el Paso a 2-(4-bromo-3-(difluorometilo)fenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 23) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida y usar en el paso b (S)-2-metilpirrolidina en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

Ejemplo 40

(S)-3-(3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)-2-metilfenilo)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonilo)tiazol-2-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2,2-ácido dimetilpropanoico

[0638]



[0639] El compuesto del título se puede preparar como se describe para la síntesis del Ejemplo 10, usando en el paso a 2-(4-bromo-3-metilfenilo)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (Intermedio 22) en lugar de (S)-4-bromo-2,3-dicloro-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-ilo)bencenosulfonamida y usando en el Paso b (S)-2-metilpirrolidina en lugar de (S)-2-metilpiperidina.

DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Ensayo de ThermoFluor®

[0640] ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima las afinidades de unión del ligando midiendo el efecto de un ligando sobre la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, MW, Petrella, EC, Kwasnoski, JD, Lobanov, VS, Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, BA, Lane, P. y Salemme, FR (2001) Ensayos de desplazamiento térmico en miniatura de alta densidad como estrategia general para el descubrimiento de fármacos J Biomol Screen 6, 429-40, y Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR y Todd, MJ (2005) Estabilidad termodinámica de la anhidrasa carbónica: mediciones de afinidad de unión y estequiometría utilizando ThermoFluor. Biochemistry 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas, y riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de enlace de equilibrio (K_D).

[0641] En un experimento ThermoFluor® donde se controla 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 en 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 ΔT_m , valores a una concentración de compuesto único o en términos de valores K_D , estimados a partir de las curvas de respuesta de concentración.

Construcción del ensayo ROR_{yt} ThermoFluor®

[0642] Para la construcción ROR_{yt} utilizada en el ensayo ThermoFluor®, la numeración de las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para ROR_{yt} humano, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican el dominio de unión al ligando ROR_{yt} humano de tipo silvestre (ROR_{yt} LBD) se clonaron en el vector pHis1, un vector de expresión de *E. coli* pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene una etiqueta His de N-terminal en marco y un sitio de escisión

de proteasa TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) aguas arriba de la secuencia de inserto clonada. La secuencia de aminoácidos para la construcción ROR_{yt} utilizada en el ensayo ThermoFluor se muestra como SEQ ID NO: 4.

5 **[0643]** Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo utilizando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, LLC a través de la adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. Se utilizó 1,8-ANS (Invitrogen) como colorante fluorescente. Las soluciones de proteínas y compuestos se dispensan en microplacas de PCR de polipropileno negro de 384 pocillos (Abgene) y se superponen con aceite de silicona (1 µl, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

10 **[0644]** Las placas de ensayo con código de barras se cargan robóticamente en un bloque térmico de tipo PCR controlado por termostato y luego se calientan a una velocidad de rampa típica de 1°C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió mediante iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y filtrada a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; > 6 OD de corte). La emisión de fluorescencia de toda la placa de 384 pocillos se detectó midiendo la intensidad de la luz utilizando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, lo que resultó en lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Se recogieron imágenes a cada temperatura, y se registró la suma de la intensidad de píxeles en un área dada de la placa de ensayo frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían ROR_{yt} sin compuestos, y las condiciones del ensayo fueron las siguientes:

20 0,065 mg/ml ROR_{yt}
60 µM 1,8-ANS
100 mM Hepes, pH 7,0
NaCl 10 mM
GSH 2,5 mM
25 0,002% Tween-20

30 **[0645]** Compuestos del proyecto se organizaron en una placa madre predosificada (Greiner Bio-one) en donde los compuestos se diluyen en serie en DMSO al 100% en 1:2 a partir de una alta concentración de 10 mM en 12 columnas dentro de una serie (la columna 12 es un pozo 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 la dispensación del compuesto, se agregaron proteína y colorante en el tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 µl, seguido de 1 µl de aceite de silicona.

35 **[0646]** La afinidad de unión se estimó como se describió anteriormente (Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR y Todd, MJ (2005) Estabilidad termodinámica de la anhidrasa carbónica: mediciones de afinidad de unión y estequiometría usando ThermoFluor®. Biochemistry 44, 5258-66) utilizando los siguientes parámetros termodinámicos del despliegue de proteínas:

40 ROR_{yt} de referencia T_m : 47,8°C
 $\Delta H(T_m) = 115$ kcal/mol
 $\Delta C_p(T_m) = 3$ kcal/mol

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CÉLULAS

45 Ensayo reportero de ROR_{yt} (humano de longitud completa)

50 **[0647]** Tres protocolos similares, mostrados a continuación, se han utilizado para probar la actividad funcional de compuestos moduladores ROR_{yt} sobre la activación transcripcional impulsada por ROR_{yt} humano de longitud completa. Los tres proporcionan datos similares y se pueden usar indistintamente.

Condiciones A

55 **[0648]** Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno que expresaba la proteína de fusión (DBD)-ROR_{yt} del dominio de unión a GAL4-ADN bajo el control de un promotor CMV (NH₂-Gal4-DBD):RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene n° 211342) y dos plásmidos informadores: el informador de luciferasa luciérnaga bajo control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa Renilla bajo control del promotor CMV (pRL-CMV, Promega n° E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para ROR_{yt} humano, es decir, nucleótidos 142-1635 de ROR_{yt} humano, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Las células HEK293T se sembraron a 35000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de MEM con 8,6% de FBS. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 170,5 ng de ADN/pocillo total (50 ng de pCMV-BD-ROR más 20 ng de informador pFR-Luc y 0,5 ng de informador pRL-CMV más 100 ng portador de ADN (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 de 1,1% y DMSO de 0,1%. Después de la incubación durante la noche (16 a 20 horas), se retiraron los medios y las células se lisaron con 20 µL de 1x tampón de lisis pasiva (Promega) durante 10-15 minutos.

La luminiscencia se midió usando un lector de placa 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 Renilla. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad ROR γ t, los valores de la luciérnaga se normalizaron contra los valores de DMSO solamente y los valores del compuesto de referencia a una concentración de saturación, luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Las CI₅₀ se generaron trazando datos finales normalizados de Renilla contra la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control DMSO.

Condiciones B

[0649] Las células usadas en este ensayo se cotransfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno que expresaba la proteína de fusión GAL4-ADN vinculante (DBD)-ROR γ t bajo el control de un promotor CMV (NH₂-Gal4-DBD): RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene n° 211342) y dos plásmidos informadores: el informador de luciferasa bajo control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa Renilla bajo control del promotor CMV (pRL-CMV, Promega n° E2261). La secuencia de codificación de longitud completa se usó para ROR γ t humano, es decir, nucleótidos 142-1635 de ROR γ t humano, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Las células HEK293T se sembraron a 35,000 por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio de DMEM con 10% de FBS. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 170,5 ng de ADN/pocillo total (50 ng de pCMV-BD-ROR más 20 ng de informador pFR-Luc y 0,5 ng de informador pRL-CMV más 100 ng portador de ADN (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 de 1,3% y DMSO de 0,1%. Después de la incubación durante la noche (16 a 20 horas), se retiraron los medios y las células se lisaron 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 placa 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 placa BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de ROR γ t, los valores de luciérnaga se normalizaron frente a los valores de DMSO solamente y los valores del Compuesto de referencia a una concentración de saturación, luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Las CI₅₀ se generaron trazando datos finales normalizados de Renilla frente a la concentración del Compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control DMSO.

Condiciones C

[0650] Las células usadas en este ensayo se transfectaron transitoriamente con tres plásmidos diferentes, uno que expresaba la proteína de fusión GOR4-dominio de unión al ADN (DBD)-ROR γ t bajo el control de un promotor CMV (NH₂-Gal4-DBD: RORC-COOH en pCMV-BD, Stratagene n° 211342) y dos plásmidos informadores: el informador de luciferasa firefly bajo control de un promotor GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) y el informador de luciferasa Renilla bajo control del promotor CMV (pRL-CMV, Promega n° E2261) La secuencia de codificación de longitud completa se usó para ROR γ t humano, es decir, nucleótidos 142-1635 de ROR γ t humano, variante de transcripción 2, Adhesión NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO: 1). Las células HEK293T se sembraron en placas a 8750 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de DMEM con 10% de FBS. Después de 18-22 horas de incubación, la transfección se llevó a cabo utilizando una solución de PEI con 42,6 ng de ADN/pocillo total (12,5 ng de pCMV-BD-ROR más 5 ng de informador pFR-Luc y 0,125 ng de informador pRL-CMV más 25 ng portador de ADN (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 de 1,3% y DMSO de 0,1%. Después de la incubación durante la noche (16 a 20 horas), se retiraron los medios y las células se lisaron con 20 µl de tampón de lisis Glo (Promega) durante 10-15 minutos seguido de una incubación de 10 minutos con 20 µl de reactivo Dual Glo (Promega) a temperatura ambiente. La luminiscencia de luciferasa de luciérnaga se midió usando un lector de placa 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 placa BMG Pherastar. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de ROR γ t, los valores de luciérnaga se normalizaron frente a los valores de DMSO solamente y los valores del compuesto de referencia a una concentración de saturación, luego se normalizaron aún más contra las señales de Renilla. Las CI₅₀ se generaron trazando datos finales normalizados de Renilla contra la concentración del compuesto y se calculó el porcentaje de inhibición frente al control DMSO.

Ensayo de Th17 humano

[0651] El ensayo de Th17 humano prueba el efecto de los compuestos moduladores ROR γ t en la producción de IL-17 por las células CD4 en condiciones que favorecen la diferenciación de Th17. El total de células T CD4⁺ se aisló de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de células donantes sanas utilizando un kit de aislamiento de células T CD4⁺ 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, estreptomina, glutamato y β -mercaptoetanol y se agregaron a placas de 96 pocillos a 1,5x10⁵ por 100 µL por pocillo. Se añadieron 50 µl de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 h, luego se añadieron 50 µl de medio de diferenciación celular Th17 a cada pocillo. Las

ES 2 767 303 T3

concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación fueron: 3x10⁶/ml perlas anti-CD3/CD28 (preparado usando el kit de activación de células T humanas/expansión, Miltenyi Biotec), 10 µg/ml anti-IL4, 10 µg/ml anti-IFN γ , 10 ng/ml IL1 β , 10 ng/ml IL23, 50 ng/ml IL6, 3 ng/ml TGF β y 20 U/ml IL2. Las células se cultivaron a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 días. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la IL-17 acumulada en cultivo usando MULTISPOT® Cytokine Plate siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapoló de la curva estándar. Las CI₅₀ fueron determinadas por GraphPad.

5

Tabla 1.

10

Ejemplo n°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	ROR γ t (FL) Ensayo Reportero A, CI ₅₀ (µM)	ROR γ t (FL) Ensayo Reportero A, % de inhibición a 6 µM	ROR γ t (FL) Ensayo Reportero B o C, CI ₅₀ (µM)	ROR γ t (FL) Ensayo Reportero B o C, % de inhibición a 6 µM	Ensayo humano Th17, CI ₅₀ (µM)
1	0,0013	1,1	89	ND	ND	0,054
1/1	0,0010	0,010	106	ND	ND	ND
1/2	0,00042	0,011	105 **	ND	ND	ND
1/3	0,00070	0,0045	103 **	ND	ND	ND
1/4	0,0047	0,055	101	ND	ND	ND
2	0,0000030	0,10	104	ND	ND	ND
2/1	0,00098	0,23	102	ND	ND	ND
2/2	0,0020	0,15	104	ND	ND	0,15
3	0,0016	0,026	107	ND	ND	ND
3/1	0,016	0,057	109	ND	ND	ND
3/2	0,00059	0,023	107	ND	ND	ND
3/3	0,010	0,027	107	ND	ND	ND
3/4	0,024	0,050	106 *	ND	ND	ND
3/5	0,0032	0,014	108	ND	ND	ND
3/6	0,076	0,37	104	ND	ND	ND
3/7	0,081	0,29	103	ND	ND	ND
4	0,0015	0,019	103 *	ND	ND	ND
4/1	0,0050	0,021	104	ND	ND	ND
4/2	0,011	0,045	103	ND	ND	ND
4/3	0,00038	0,026	105	ND	ND	ND
4/4	0,00074	0,032	108	ND	ND	0,015
4/5	0,012	0,052	110	ND	ND	ND
4/6	0,0063	0,023	101	ND	ND	ND
5	0,037	0,17	106	ND	ND	ND
5/1	0,12	0,28	105	ND	ND	ND
6	0,00099	0,013	105 *	ND	ND	ND
6/1	0,00036	0,018	102 *	ND	ND	ND
6/2	0,0076	0,038	108	ND	ND	ND
6/3	0,0017	0,027	110	ND	ND	ND
6/4	0,0068	0,082	108	ND	ND	ND
6/5	0,00060	0,023	103	ND	ND	ND
6/6	0,016	0,072	110	ND	ND	ND
6/7	0,0017	0,038	113	ND	ND	ND
6/8	0,0045	0,030	108	ND	ND	ND
6/9	0,0065	0,11	108	ND	ND	0,10
6/10	0,045	0,21	101	ND	ND	ND
6/11	0,0093	0,069	104	ND	ND	ND
6/12	0,010	0,055	103	ND	ND	ND
6/13	0,59	1,1	90	ND	ND	ND
6/14	0,0033	0,073	105	ND	ND	ND
6/15	0,00089	0,033	107	ND	ND	ND
6/16	0,00047	0,038	104	ND	ND	ND
6/17	0,021	0,10	105	ND	ND	ND
6/18	0,0010	0,082	104	ND	ND	ND
6/19	0,0061	0,076	107	ND	ND	ND

ES 2 767 303 T3

(Continuación)

Ejemplo n°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	ROR _{yt} (FL) Ensayo Reportero A, CI ₅₀ (µM)	ROR _{yt} (FL) Ensayo Reportero A, % de inhibición a 6 µM	ROR _{yt} (FL) Ensayo Reportero B o C, CI ₅₀ (µM)	ROR _{yt} (FL) Ensayo Reportero B o C, % de inhibición a 6 µM	Ensayo humano Th17, CI ₅₀ (µM)
6/20	0,011	0,043	102 *	ND	ND	ND
06/21	0,27	0,41	102	ND	ND	ND
6/22	1,2	1,6	74	ND	ND	ND
6/23	6,0	2,3	40	ND	ND	ND
6/24	0,011	0,13	96 *	ND	ND	ND
7	0,29	0,12	102	ND	ND	ND
7/1	0,0010	0,038	102 *	0,0060	108 *	0,064
8	0,029	0,11	102	ND	ND	ND
8/1	0,0056	0,061	108	ND	ND	ND
8/2	0,0017	0,051	104 *	ND	ND	ND
8/3	0,0063	0,083	104 *	ND	ND	ND
8/4	0,012	0,32	47	ND	ND	~ 6
9	0,032	0,12	99 *	ND	ND	ND
9/1	0,027	0,067	99 *	ND	ND	ND
9/2	0,00071	0,028	104 *	ND	ND	ND
9/3	0,0012	0,061	104 *	ND	ND	ND
9/4	0,0015	0,024	108	0,065	102	ND
10	0,00000039	0,0090	104	ND	ND	ND
10/1	0,0000014	0,066	104	ND	ND	ND
10/2	0,000040	0,057	106	ND	ND	0,076
10/3	0,0000036	0,050	97	ND	ND	ND
10/4	0,00000014	0,033	99	ND	ND	ND
11	0,0039	0,027	104 *	ND	ND	ND
11/1	0,031	0,12	103	ND	ND	ND
11 /2	0,012	0,046	108	ND	ND	ND
12	0,0094	0,068	103	ND	ND	ND
12/1	0,030	0,12	102	ND	ND	ND
13	0,0013	0,012	105 *	ND	ND	ND
13/1	0,0049	0,021	101 *	ND	ND	ND
14	0,28	> 2	-25 *	ND	ND	ND
15	0,00064	1,9	59	ND	ND	6,0
16	0,0066	0,014	100 *	ND	ND	ND
17	0,0071	0,014	104 *	ND	ND	ND
17/1	0,0078	0,027	91 ***	ND	ND	ND
17/2	0,0028	0,031	106 **	ND	ND	ND
18	0,0037	0,35	103	ND	ND	0,41
18/1	0,0056	0,17	104	ND	ND	0,47
19	0,000013	0,0080	99 *	ND	ND	0,0090
19/1	0,000023	0,010	98 *	ND	ND	ND
20	0,000026	0,012	101 *	ND	ND	ND
21	0,0047	0,067	107	ND	ND	ND
22	0,0050	0,11	99 *	0,083	87	ND
23	0,0031	ND	ND	0,040	109	ND
24	0,0052	0,19	97	ND	ND	ND
25	0,010	0,093	98	ND	ND	ND
26	0,0050	0,086	107	ND	ND	ND
27	0,00038	0,030	107	ND	ND	0,0090
28	0,0055	ND	ND	ND	ND	ND
29	0,017	ND	ND	ND	ND	ND
30	0,022	ND	ND	ND	ND	ND

(Continuación)

Ejemplo n°	Ensayo ThermoFluor®, Kd (µM)	ROR _{γt} (FL) Ensayo Reportero A, CI ₅₀ (µM)	ROR _{γt} (FL) Ensayo Reportero B A, % de inhibición a 6 µM	ROR _{γt} (FL) Ensayo Reportero B o C, CI ₅₀ (µM)	ROR _{γt} (FL) Ensayo Reportero B o C, % de inhibición a 6 µM	Ensayo humano Th17, CI ₅₀ (µM)
31	0,018	ND	ND	ND	ND	ND
32	0,027	ND	ND	ND	ND	ND
Todos los datos que se muestran en la Tabla 1 son el valor de un punto de datos o el promedio de más de un punto de datos. ND: valor no determinado. *% de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 2 µM, **% de inhibición se muestra a una concentración de compuesto de 0,67 µM, ***% de inhibición a una concentración de compuesto de 0,22 µM.						

[0652] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de La invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

LISTA DE SECUENCIAS

[0653]

- <110 > Janssen Pharmaceutica NV
- <120 > TIAZOLES SUSTITUIDOS DE AMIDA COMO MODULADORES DE ROR_{γt}
- <130 > PRD3359
- <140 > Número de solicitud
- <141 > Fecha de presentación actual (aaaa-mm-dd)
- <160 > 4
- <170 > Patente versión 3,5
- <210 > 1
- <211 > 3054
- <212 > ADN
- <213 > Homo sapiens
- <400 > 1

ES 2 767 303 T3

agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct 60
 gccgccagct gcaccccact cctggaccac cccctgctga gaaggacagg gagccaaggc 120
 5 cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaaatctgt 180
 ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggcttc 240
 10 ttccgccgga gccagcgtg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc 300
 atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg 360
 15 ggcattgtccc gagatgctgt caagtccggc cgcatgtcca agaagcagag ggacagcctg 420
 catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc 480
 aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccca 540
 20 gacgggcagc tgcccctggg ctctcgcct gacctgctg aggcttctgc ctgtccccct 600
 ggctcctga aagcctcagg ctctgggccc tcatattcca acaacttggc caaggcaggg 660
 25 ctcaatgggg cctcatgcca cttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga 720
 gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag 780
 gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc 840
 30 agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg 900
 cagagcgtct gcaagtcccta cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg 960
 35 cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg 1020
 gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc 1080
 40 gccaaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa 1140
 gcaggagcaa tggaaagtgt gctggtagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc 1200
 acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc 1260
 45

ES 2 767 303 T3

gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag 1320
 gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcggcc agggctccaa 1380
 5 gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc 1440
 tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc 1500
 10 ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccacc catcgtggtc 1560
 caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg 1620
 gggctgtcca agtgacctg aagagggact ccttgcctct ccctatggcc tgctggccca 1680
 15 cctccctgga ccccggtcca ccctcaccct tttcctttcc catgaaccct ggagggtggt 1740
 cccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggtgg ctttctgtca gcaggccggc 1800
 20 ctggcagtg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct 1860
 ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggct 1920
 gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aacaggggc atccagggt 1980
 25 ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa 2040
 atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctgagagact 2100
 30 ggcagtgaga gcccagaag acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct 2160
 ctgccttcct cccagctcag caaggaagta ttgggcacc ctacccttta cctgggggtct 2220
 35 aacaaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg 2280
 tgtgggacta ggttacaatg 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 tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag 2640
 50 aagacccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct 2700
 ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaagg aagcagatgt 2760
 gatcacatca ccccgctcatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
 55 ggctggggcc tgtttccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca 2880
 gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
 60 ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcatc tgagtaaaca taaaccccaa 3000
 cttgtgccat tctttataaa atgattttaa aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

65 <210 > 2
 <211 > 786

ES 2 767 303 T3

<212 > ADN
 <213 > Homo sapiens

<400 > 2

5 agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60
 tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgcctcc 120
 10 aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
 gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtagc tgggtggagtt cgccaagagg 240
 15 ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300
 atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360
 tttgaaggca aatacggtag catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420
 20 agtccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt 480
 gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg 540
 25 aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600
 catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcca cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660
 30 cagcatgtgg aaaggctgca gatcttcag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720
 ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
 aagtga 786

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

40 <220 >
 <223 > Sitio de escisión de proteasa TurboTEV

< 400 > 3

45 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
 1 5

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

50 <220 >
 <223 > Construcción utilizada en el ensayo de termofluor

<400 > 4

60 Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
 1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu
 20 25 30

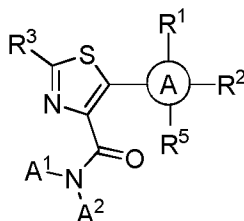
65

ES 2 767 303 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
 Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu
 145 150 155 160
 40
 Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
 165 170 175
 45
 Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
 180 185 190
 50
 Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
 195 200 205
 55
 Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
 210 215 220
 60
 Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
 225 230 235 240
 65
 Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
 245 250 255
 70
 Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
 260 265 270
 75
 Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
 275 280

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

en donde:

Ⓐ es fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazilo;
R¹ es Cl, -CN, H, F, OC₍₁₋₄₎ alquilo, OCHF₂,



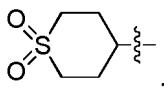
OCF₃, C₍₁₋₄₎ alquilo, Br, I, o ciclopropilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

R² es F, Cl, -CN, H, alquilo O-C₍₁₋₄₎, OCHF₂, OCF₃, ciclopropilo o C₍₁₋₄₎ alquilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su anillo A unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo; en donde dicho naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, cromanilo, isocromanilo y naftiridinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, OC₍₁₋₃₎ alquilo o C₍₁₋₃₎ alquilo en donde dicho OC₍₁₋₃₎ alquilo y C₍₁₋₃₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor (incluidos CHF₂, CH₂F, CF₃ y CH₃; siempre que R² no sea H si R¹ es H; R³ es tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, o fenilo; en donde dichos tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, furanilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CH₃, CF₃, y ciclopropilo;

R⁴ es H, C₍₁₋₆₎alquiloSO₂ C₍₁₋₆₎alquilo, C(O)NH₂, C₍₁₋₆₎alquilo, -CN, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, NH₂, NH(C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂, NHCO(C₍₁₋₆₎ alquilo), N(C₍₁₋₆₎ alquilo) CO(C₍₁₋₆₎ alquilo), NHSO₂ (C₍₁₋₆₎alquilo), N(C₍₁₋₆₎alquilo) SO₂ (C₍₁₋₆₎alquilo), O(C₍₁₋₆₎alquilo), C(O)NH₂, CONH(C₍₁₋₆₎alquilo), CON(C₍₁₋₆₎alquilo)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(C₍₁₋₆₎alquilo), SO₂NH(COC (1-6) alquilo), o SO₂N(C₍₁₋₆₎ alquilo)₂; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo o C₍₃₋₆₎cicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con hasta seis átomos de flúor, CF₃, CO₂H, OH, -CN, C(O)NH₂, NH₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_m-, o N(CH₃)₂; m es 2, 3, 4 o 5; X es H o F; en donde cada aparición de X en una sola molécula se define independientemente;

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

A² es C₍₁₋₆₎ alquilo, C₍₀₋₂₎ alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo,



CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, o CH₂-CC-CH₃; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo y dicho alquilo C₍₀₋₂₎-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta seis átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃;

o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en: tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidínilo y aziridinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidínilo y aziridinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F, F, Cl, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, -(CX₂)_nO(CX₂)_n-, o -(CX₂)_n-, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F;

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

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

5 R⁵ es SO₂NA³A⁴, CONA³A⁴, NA³A⁴, OCH₂C(CF₃)₂OH, C₍₃₋₆₎cicloalquilo o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo y dicho C₍₁₋₆₎alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, OCF₃ o NA³A⁴, además opcionalmente sustituidos con -CH₂CH₂- unido al mismo átomo de carbono y hasta siete átomos de flúor;

10 A³ es H, o C₍₁₋₄₎ alquilo; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃; y hasta seis átomos de flúor; A⁴ es H, C₍₁₋₆₎ alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, o C₍₃₋₆₎ heterocicloalquilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, C(O)NH₂, Cl, -CN, OCHF₂, OCF₃ y adicionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; y en donde dicho C₍₃₋₆₎cicloalquilo, y C₍₃₋₆₎ heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, C(O)NH₂, y hasta tres átomos de flúor;

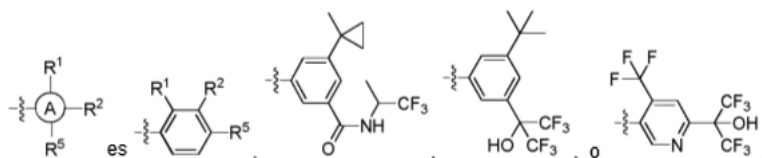
15 o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo y azetidinilo en donde dicho piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo y azetidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en CF₃, OH, CH₃, CH₂F, y CHF₂; y además opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 2. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde:

25

30



R¹ es Cl, -CN, H, F, OCH₃,

35



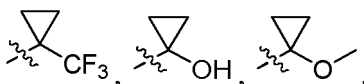
40

OCHF₂, OCF₃, C₍₁₋₂₎ alquilo, Br, o I; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; R² es F, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, ciclopropilo o C₍₁₋₂₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₂₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con OH, CH₃, CF₃, y hasta cinco átomos de flúor; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y cromanilo; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

45 R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo, o pirrolilo; en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, pirazilo, imidazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de CH₃ y ciclopropilo;

50

R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, (O)NHC₂, C₍₁₋₄₎ alquilo,



55

o -CN; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta seis átomos de flúor, CO₂H, OH o -CN;

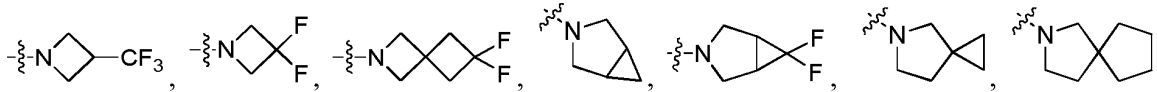
A¹ es H o C₍₁₋₃₎ alquilo; en donde dicho C₍₁₋₃₎ alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃;

60 A² es C₍₁₋₄₎ alquilo, C₍₀₋₂₎ alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo, CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCHO, CH₂-CC-CH₃; en donde dicho C₍₁₋₄₎ alquilo y dicho alquilo C₍₀₋₂₎-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor, Cl, -CN, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃;

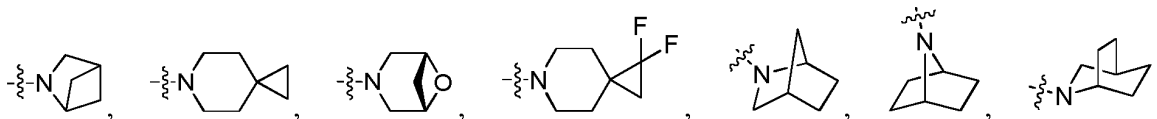
o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

65

5



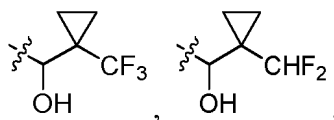
10



15

tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F, F, Cl, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F; R⁵ es SO₂NA³A⁴,

20



25

OCH₂C(CF₃)₂OH o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo está opcionalmente sustituido con OH, Cl, -CN, H, OCH₃, OCHF₂ u OCF₃; y hasta seis átomos de flúor;

30

A⁴ es C₍₁₋₆₎alquilo, C₍₃₋₆₎cicloalquilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, o C(O)NH₂, y adicionalmente sustituido con hasta tres de flúor átomos; y en donde dichos C₍₃₋₆₎cicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, o C(O)NH₂;

o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos metilo. y hasta seis átomos de flúor;

35

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El Compuesto de la reivindicación 2, en donde:

40

R¹ es Cl, -CN, H, F, OCH₃,



45

OCHF₂, OCF₃ o C₍₁₋₂₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

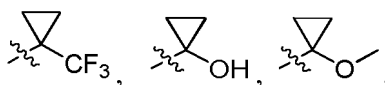
R² es F, Cl, -CN, CHF₂, CF₃, CH₃ o H; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y cromanilo; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

50

R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo, o pirazilo; en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazilo o pirazilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y ciclopropilo;

55

R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, C₍₀₋₁₎alquilo C(CH₃)₂OH,



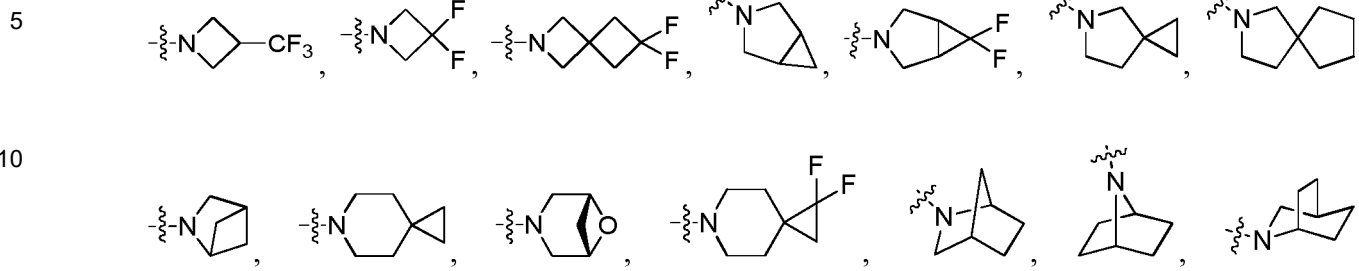
60

-CN o C₍₁₋₂₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₂₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; A¹ es H o C₍₁₋₃₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₃₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

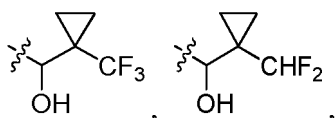
A² es C₍₁₋₄₎alquilo, C₍₀₋₂₎alquilo-C₍₃₋₆₎cicloalquilo, CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, CH₂-CC-CH₃O CH₂CH₂-CN; en donde dicho C₍₁₋₄₎alquilo y dicho alquilo C₍₀₋₂₎-C₍₃₋₆₎cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor;

65

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



15 tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH, CH₂F o F, y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F; R⁵ es SO₂NA³A⁴.



OCH₂C(CF₃)₂OH o C₍₁₋₆₎alquilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo OH y hasta seis átomos de flúor;

A³ es H, o C₍₁₋₄₎ alquilo;

30 A⁴ es C₍₁₋₆₎alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidrofuranilo; en donde dicho C₍₁₋₆₎ alquilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, morfolinilo, OH, OCH₃, o C(O)NH₂, y adicionalmente sustituido con hasta tres de flúor átomos; y en donde dichos ciclobutilo, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₃, -CN, o C(O)NH₂;

35 o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo y hasta tres átomos de flúor; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

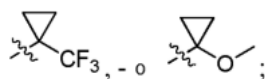
40 **4. El Compuesto de la reivindicación 3, en donde:**

R¹ es Cl, CHF₂, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, -CN, H, F, OCH₃, OCHF₂, o OCF₃;

R² es F, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃O H; o R¹ y R² pueden tomarse junto con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, isoquinolinilo y cromanilo; siempre que R² no sea H si R¹ es H;

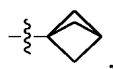
45 R³ es oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-ilo, piridilo, o tiazolilo, en donde dicho oxadiazolilo, isoxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con R⁴, y dicho triazolilo puede estar adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃ y ciclopropilo;

50 R⁴ es H, CH₂SO₂CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂C(CH₃)₂CO₂H, CH₂C(CH₃)₂CN, C₍₀₋₁₎alquilo C(CH₃)₂OH,



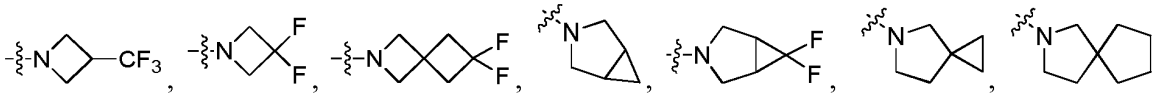
A¹ es H, C₍₁₋₃₎ alquilo o CH₂CH₂F;

A² es C₍₂₋₄₎ alquilo, CH₂-ciclopentilo, CH₂CH₂-ciclopropilo, C₍₃₋₄₎cicloalquilo,

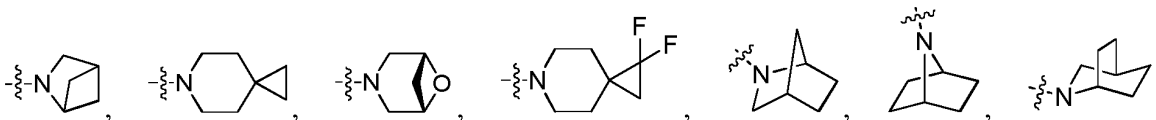


65 CH₂-C₆H₄-C(O)NH₂, -C₆H₄-F, CH₂-CCH, CH₂CH₂-CN, CH₂-CC-CH₃; en donde dicho cicloalquilo C₍₃₋₄₎ está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor y dicho alquilo C₍₂₋₄₎ está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5



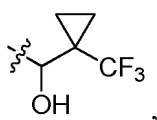
10



15

tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; en donde dicho piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con CF₃, CH₂CH₂F, C₍₁₋₂₎alquilo, -CN, OH, CH₂OH o CH₂F y hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en CH₃ y F; R⁵ es SO₂NA³A⁴,

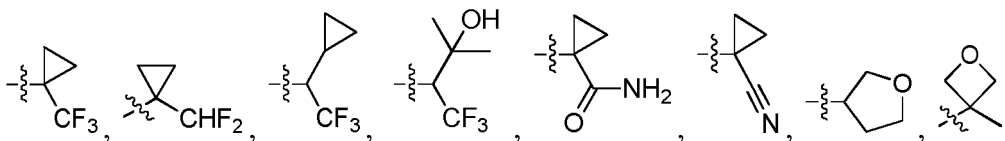
20



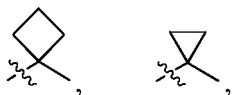
25

CH₂C(CF₃)₂OH, OCH₂C(CF₃)₂OH o C(CF₃)₂OH;
A³ es H, CH₃ o C₍₁₋₄₎ alquilo;
A⁴ es C₍₁₋₆₎ alquilo,

30



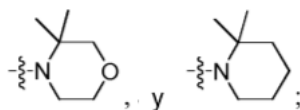
35



40

C(CH₃)₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂-morfolinilo, C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂CH₂C(O)NH₂ o CH₂C(CH₃)₂OH; en donde dicho C₍₁₋₆₎alquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor; o A³ y A⁴ pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

45

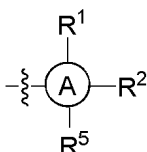


50

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El Compuesto de la reivindicación 4, en donde:

55

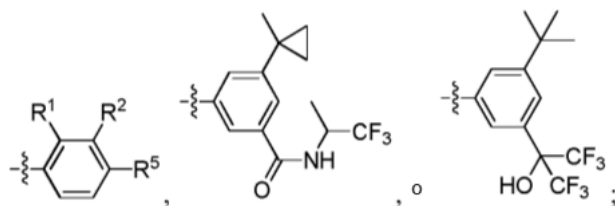


60

es

65

5

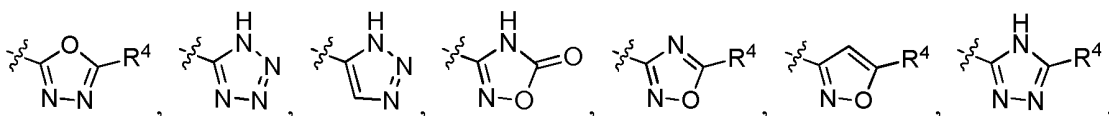


10

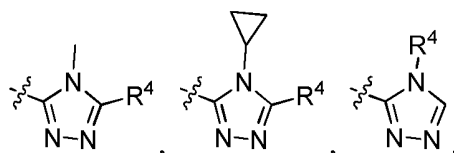
R¹ es H, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃, F, OCHF₂ u OCF₃;
 R² es F, Cl, CHF₂, CF₃, CH₃O H; o R¹ y R² pueden ser tomados juntos con su fenilo unido para formar un sistema de anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en naftalenilo, y cromanilo; a condición de que R² puede no ser H si R¹ es H;
 R³ es

15

20



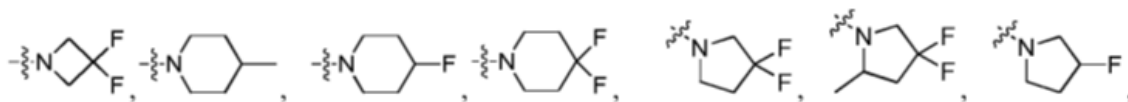
25



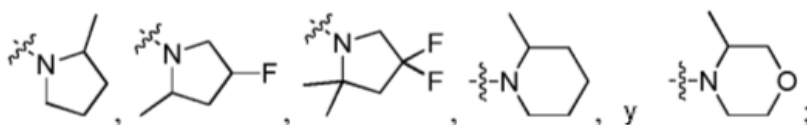
30

piridilo, o pirimidilo, en donde dicho piridilo o pirimidilo está opcionalmente sustituido con R⁴;
 A¹ es CH₃, CH₂CH₃;
 A² es CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₃, o CH₂CF₃;
 o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

35



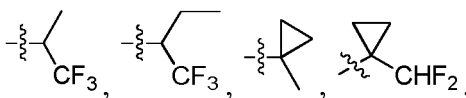
40



45

A³ es H, o CH₃;
 A⁴ es

50



55

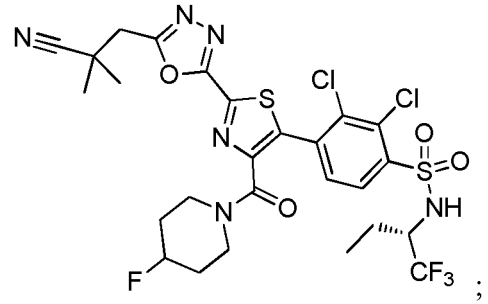
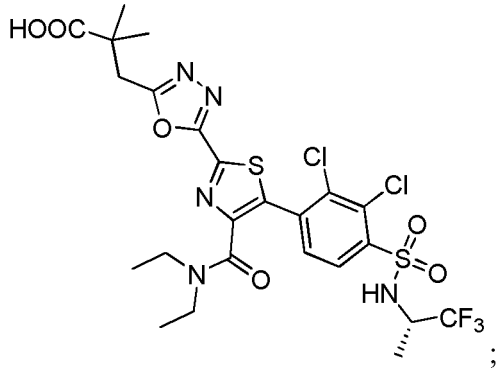
CH₂CF₃, o C(CH₃)₂CF₃; y

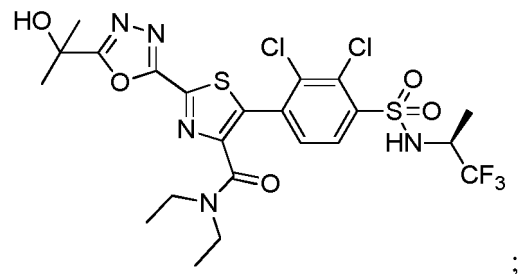
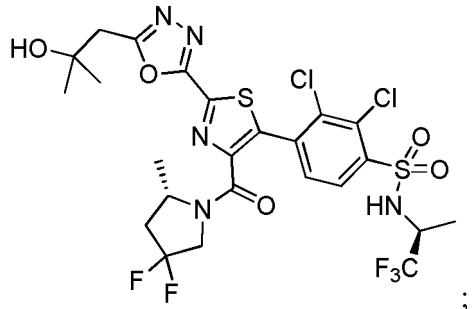
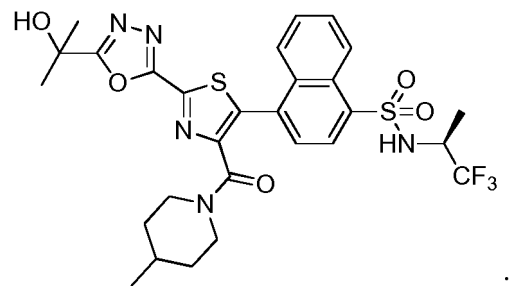
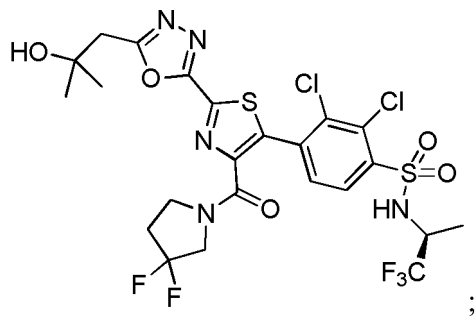
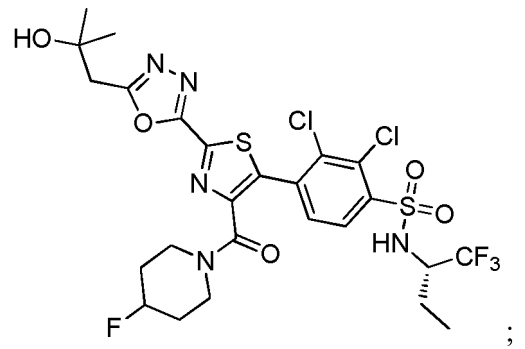
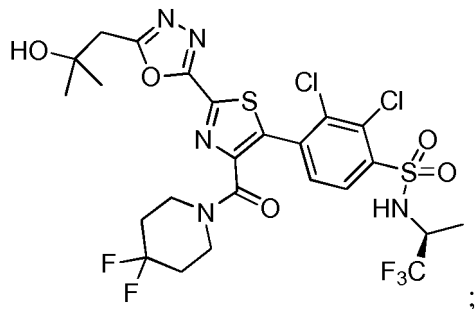
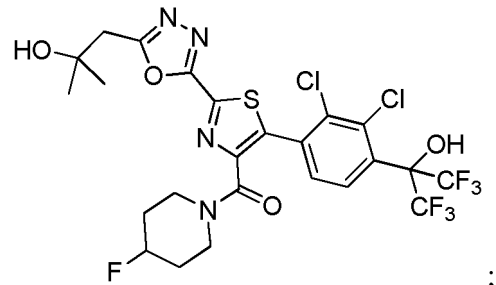
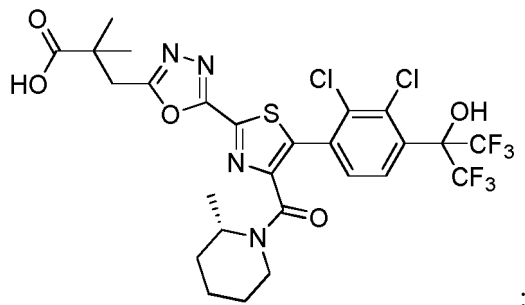
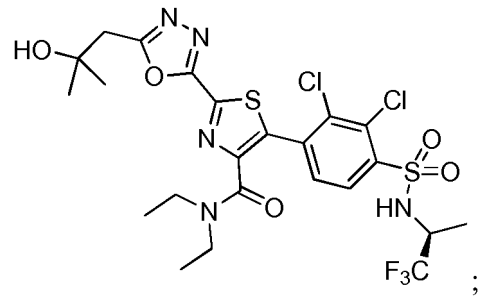
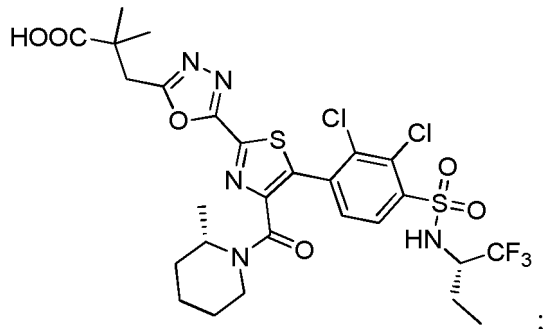
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

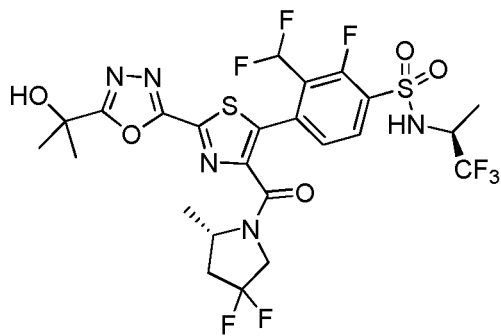
60

6. El Compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste en:

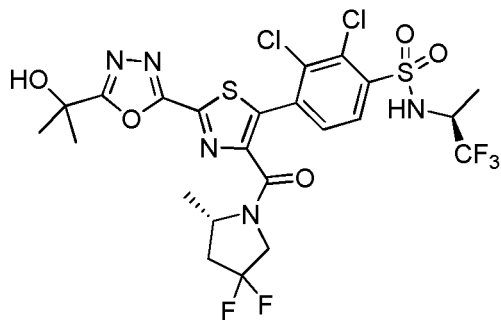
65



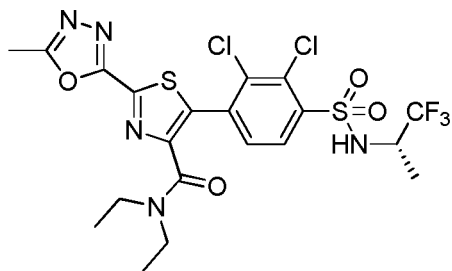




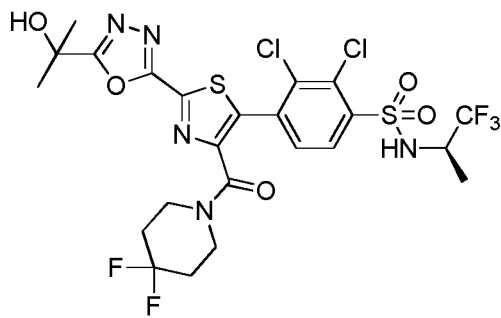
;



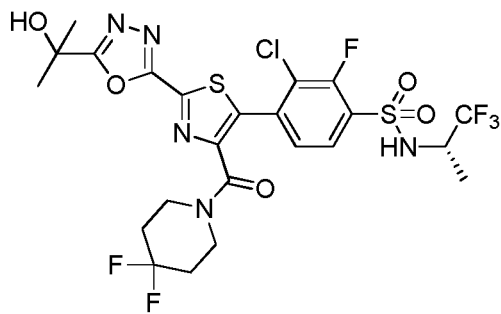
;



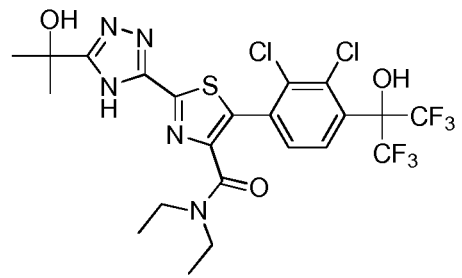
;



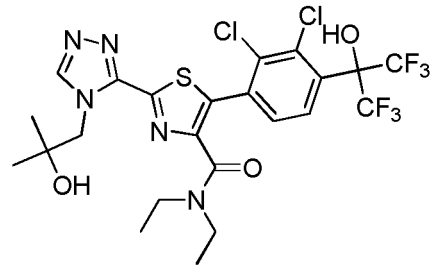
;



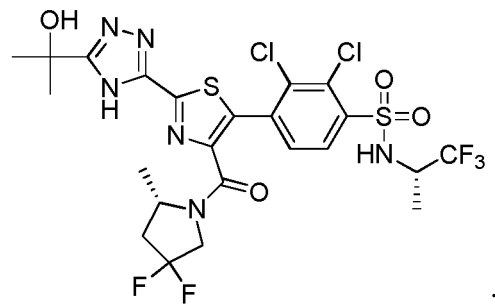
;



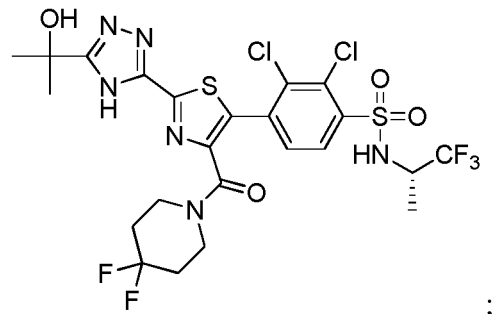
;



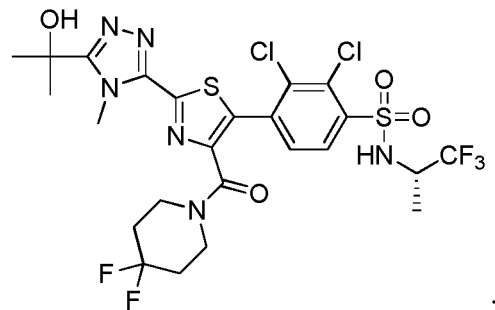
;



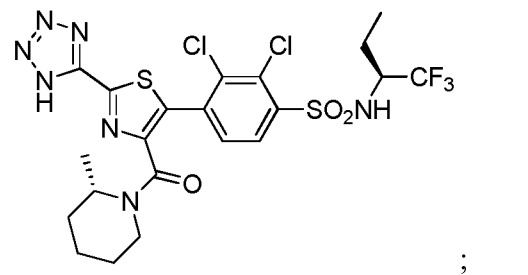
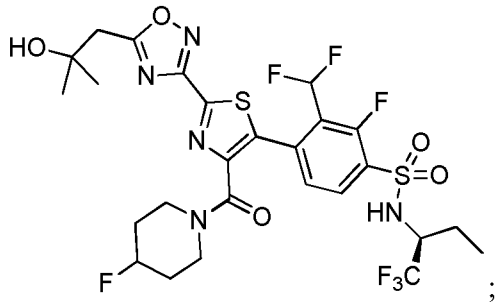
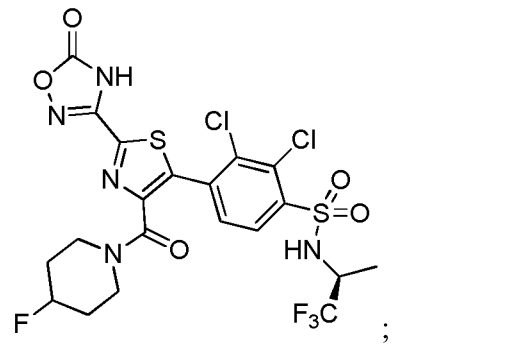
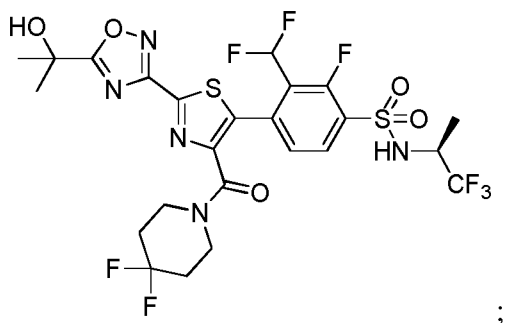
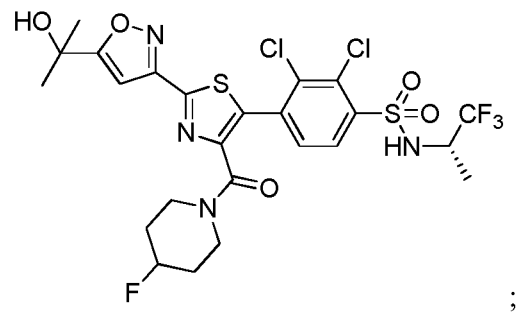
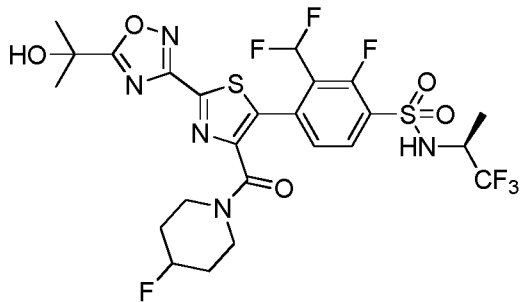
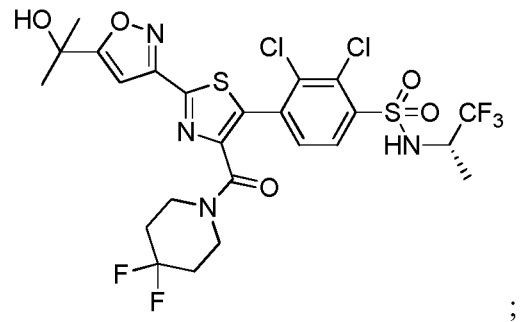
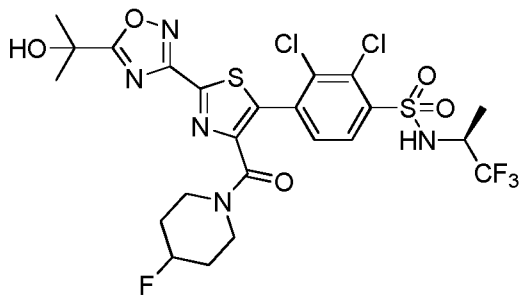
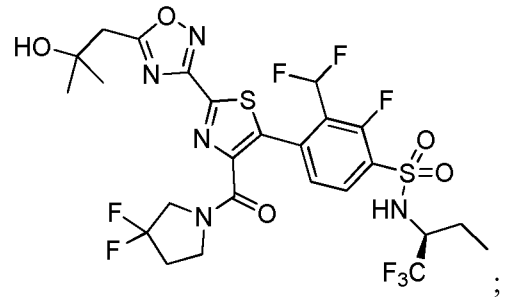
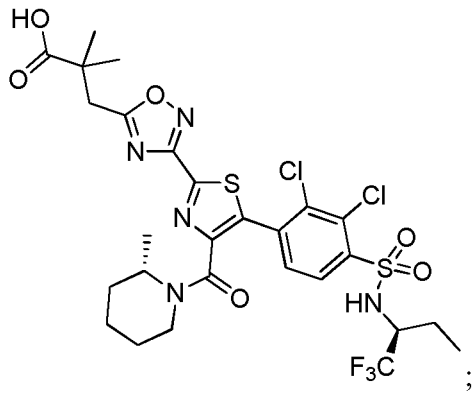
;

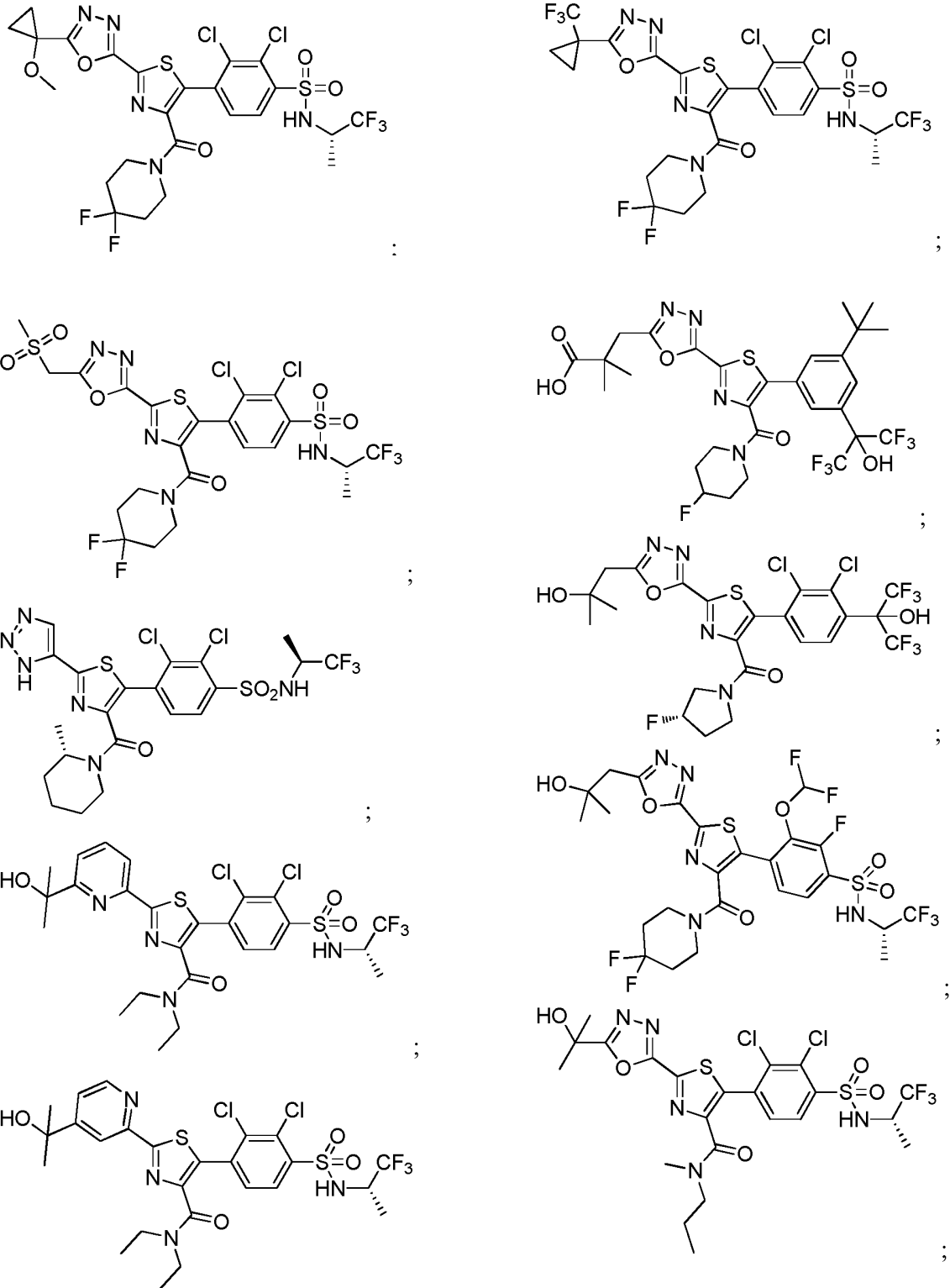


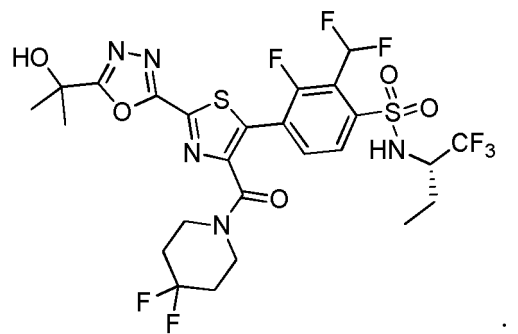
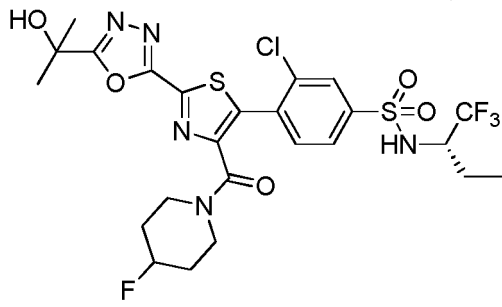
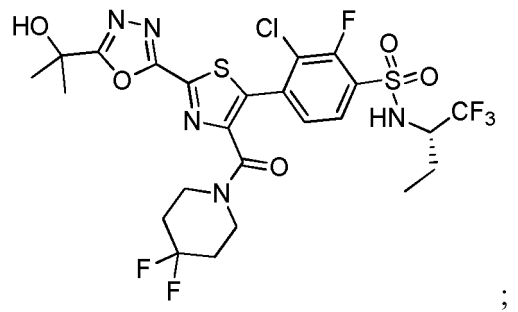
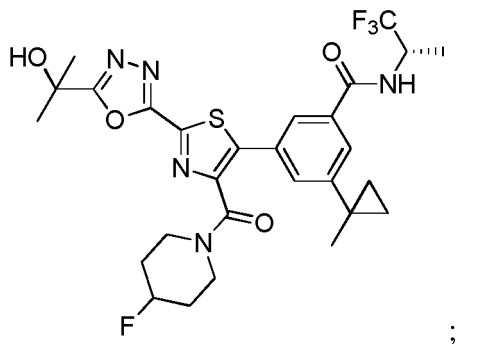
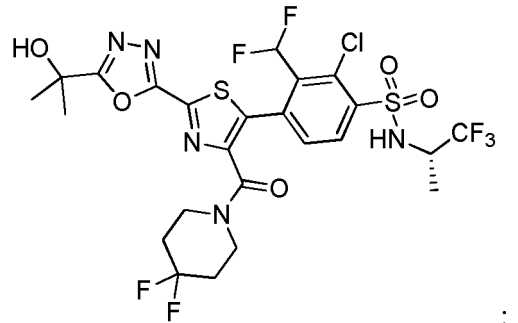
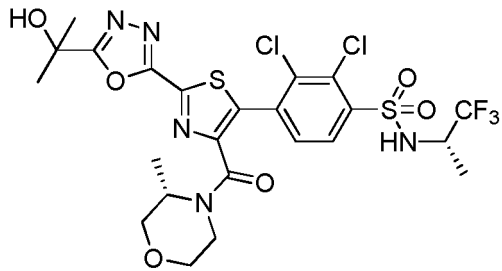
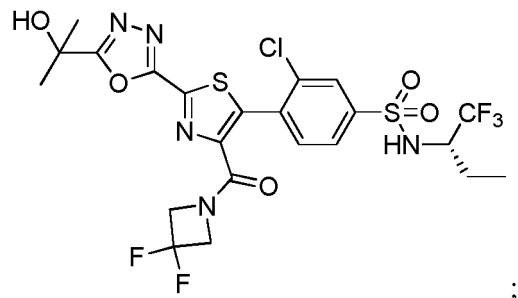
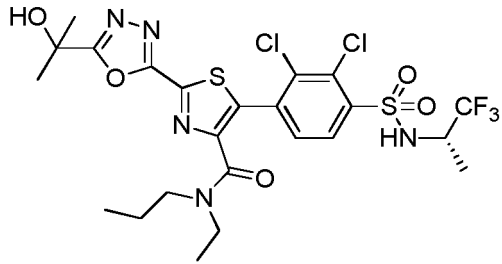
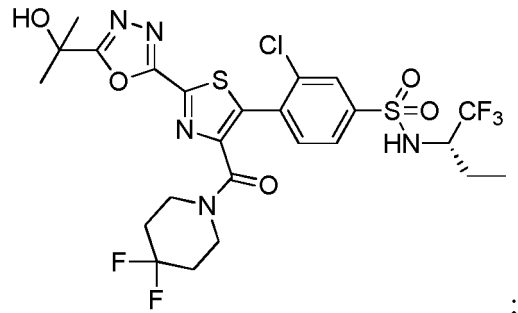
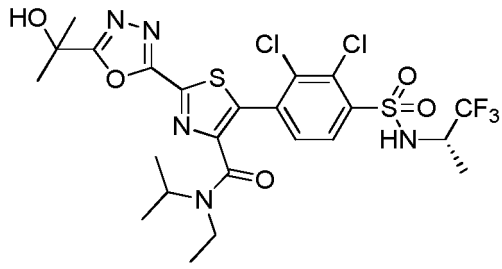
;

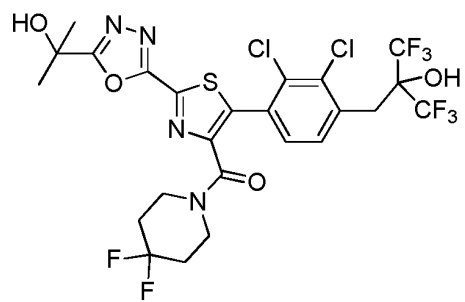
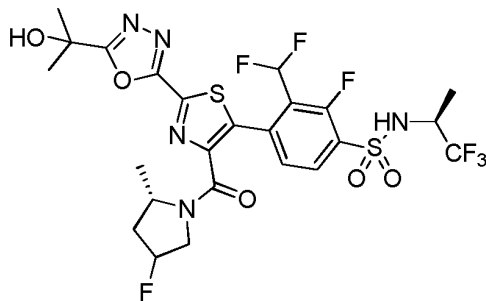
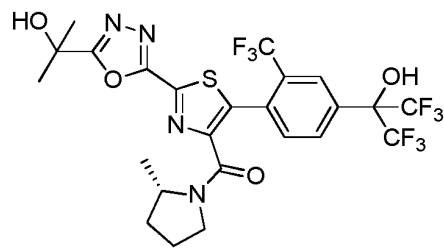
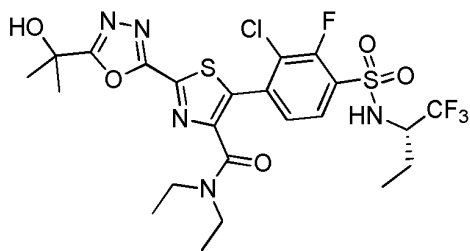
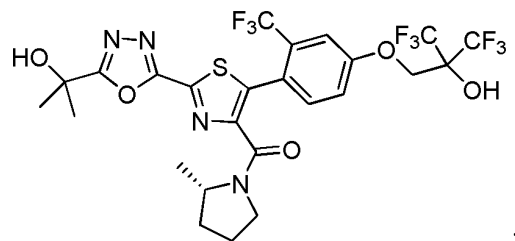
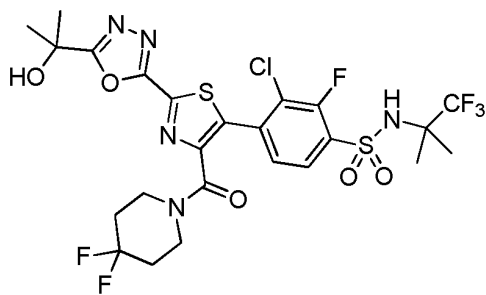
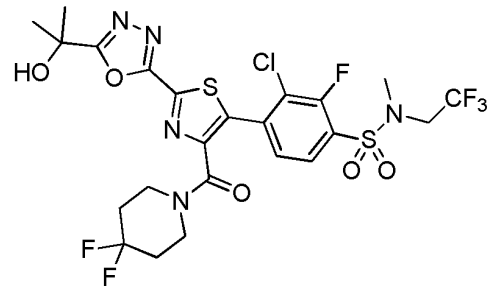
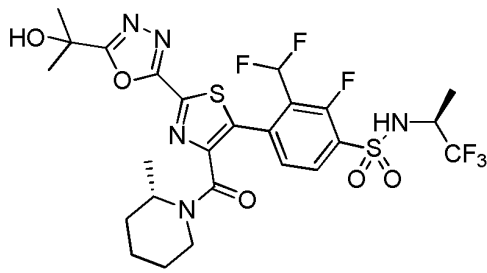
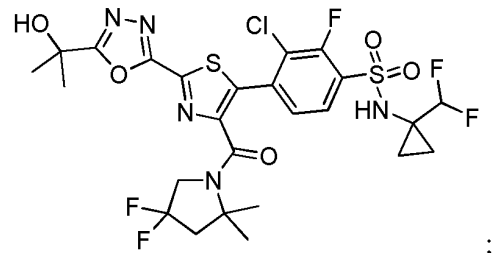
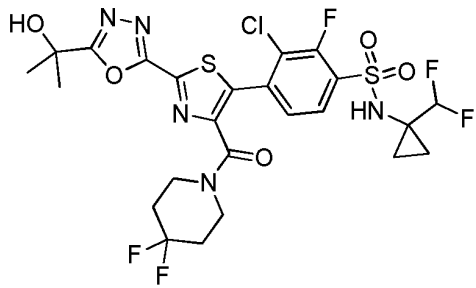


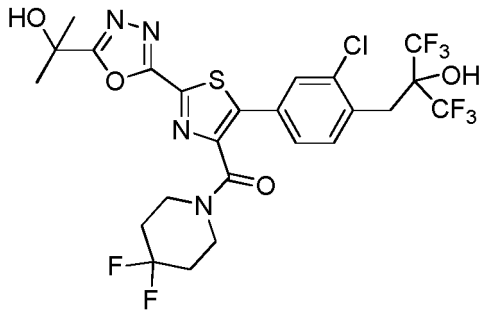
;



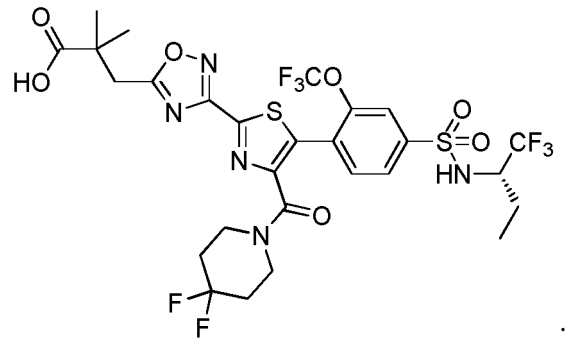




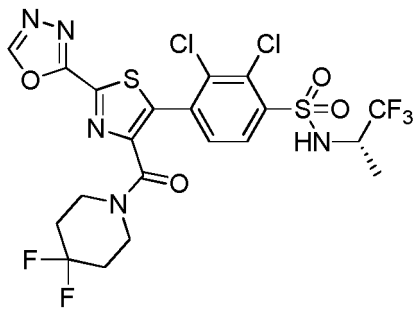




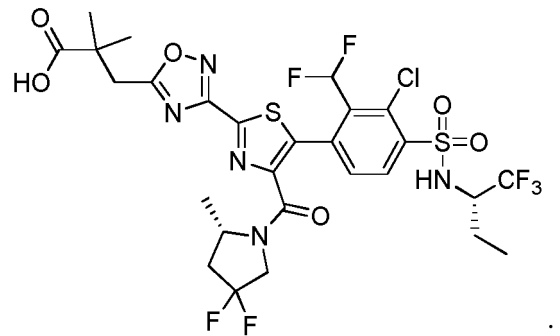
;



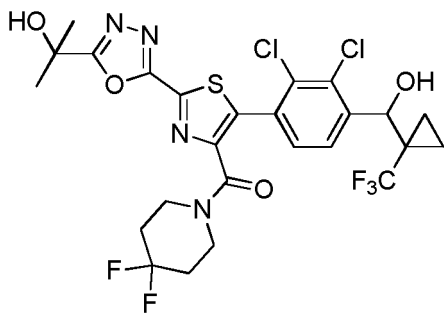
;



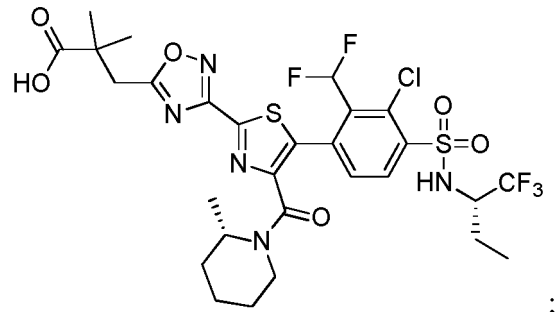
;



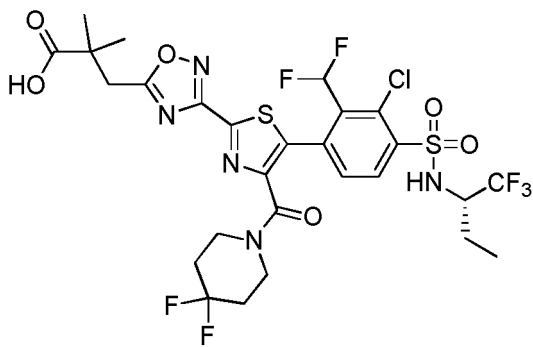
;



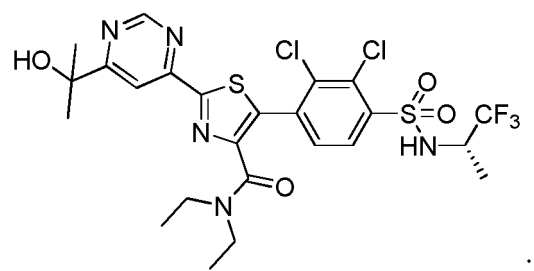
;



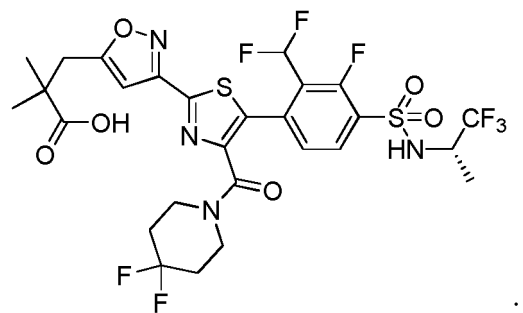
;



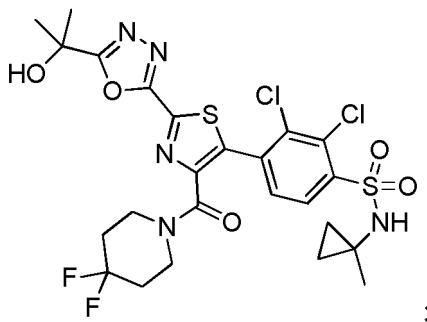
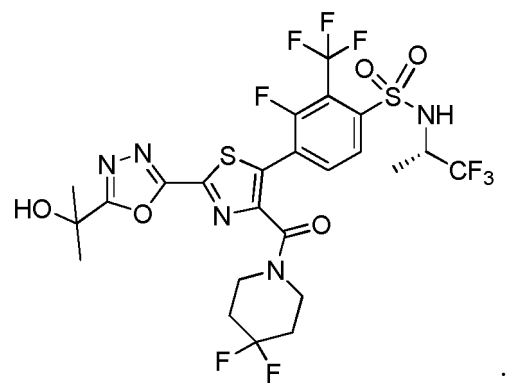
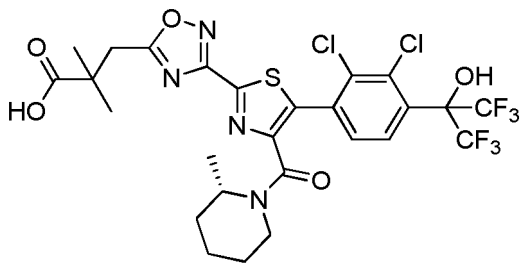
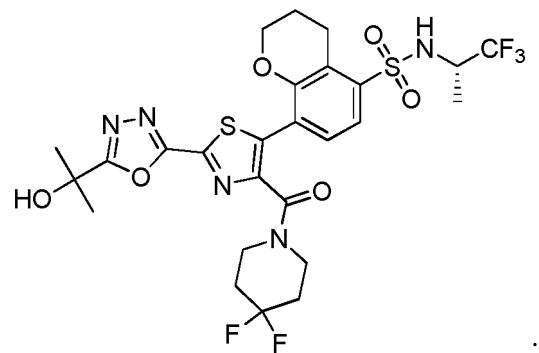
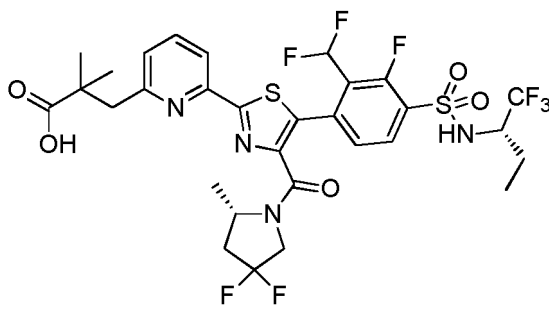
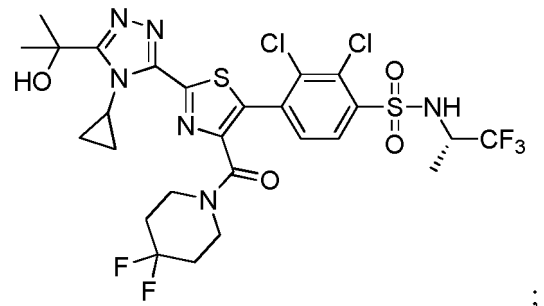
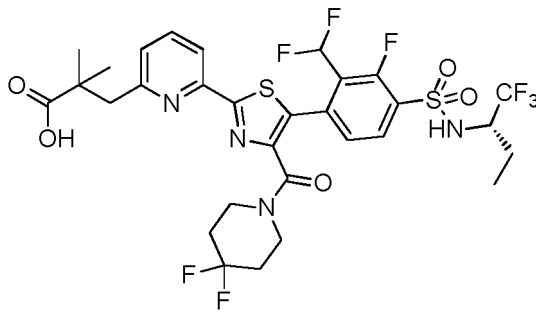
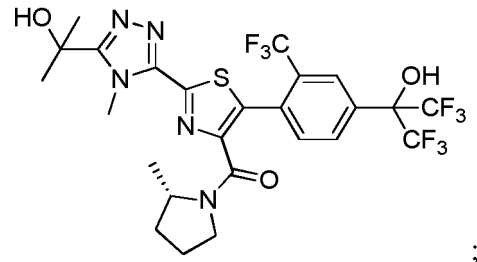
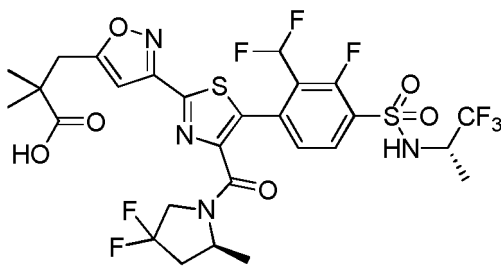
;

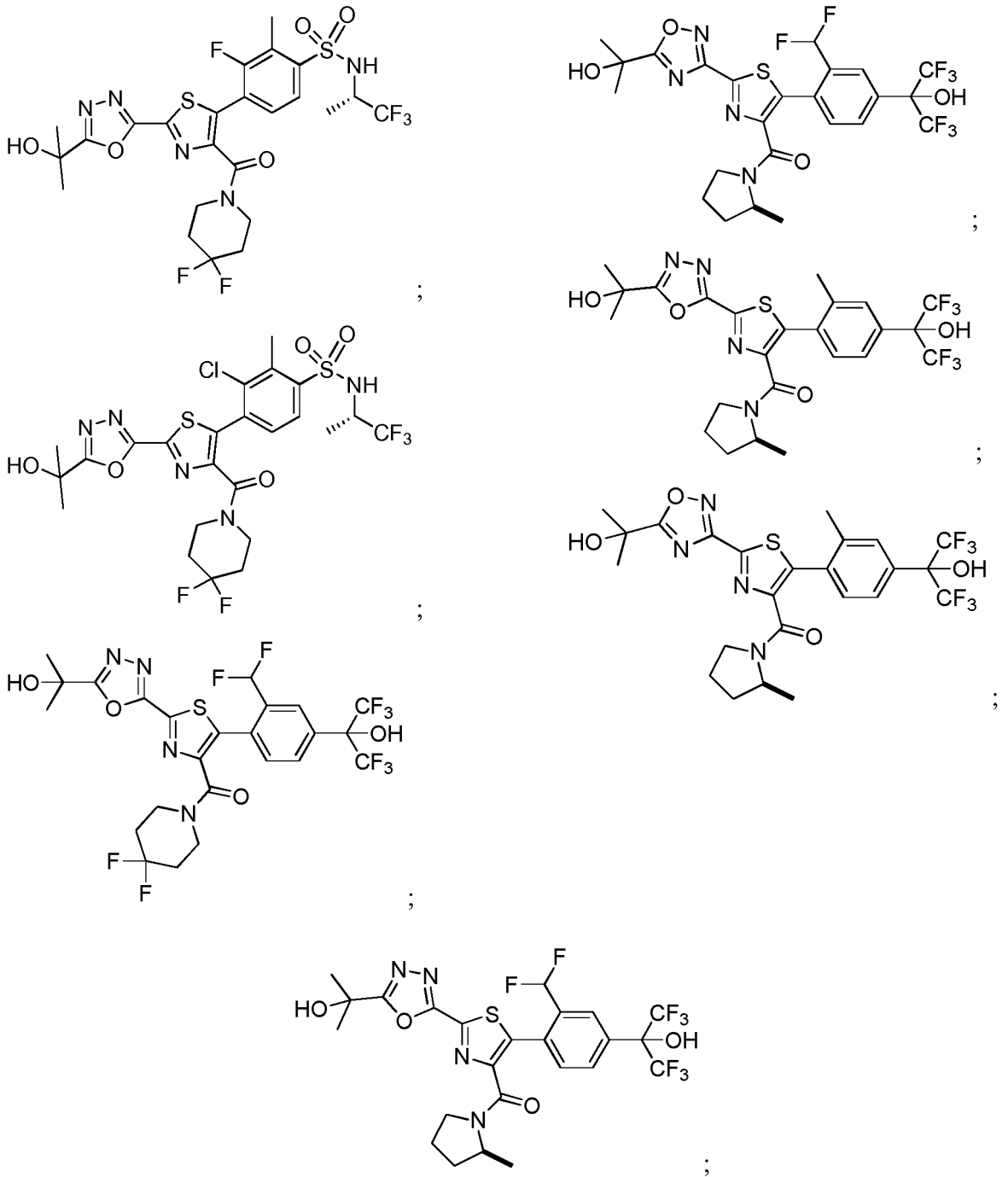


;



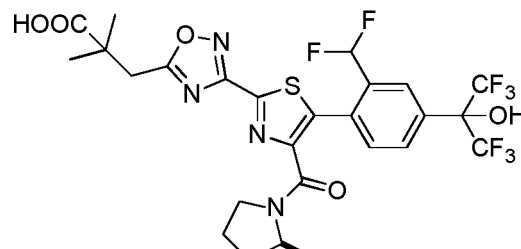
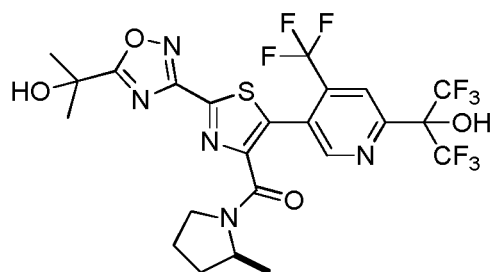
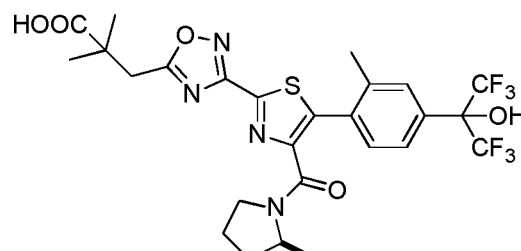
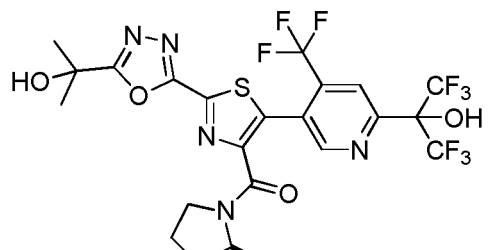
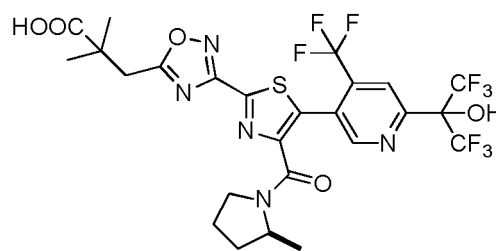
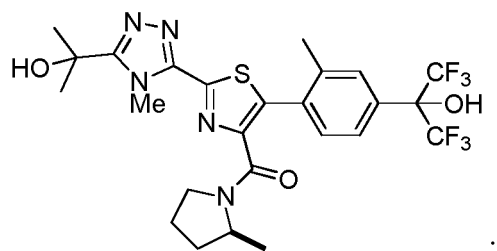
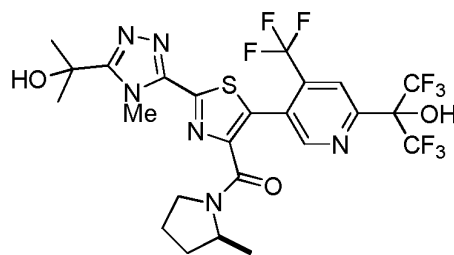
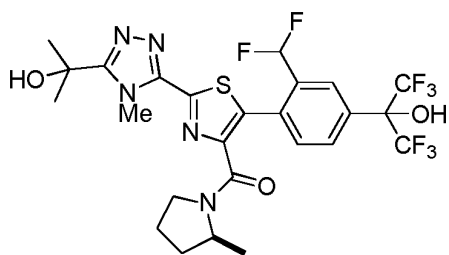
;





55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en:



45 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 9. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 11. Un compuesto de la reivindicación 1 para usar en un método para tratar a un sujeto que padece o le ha sido diagnosticado un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por RORyt.

60 12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, múltiples esclerosis y lupus eritematoso sistémico.

65 13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad es psoriasis, artritis psoriásica o artritis reumatoide.

14. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

5 **15.** Un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios o agentes inmunosupresores para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o le ha sido diagnosticado un síndrome, trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de: artritis reumatoide y psoriasis.